LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

IN 75 VORLESUNGEN

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

PROF. DR. OTTO FÜRTH
VORSTAND DER ABTEILUNG FÜR PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
IM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE DER WIENER UNIVERSITÄT

ZUGLEICH II. VÖLLIG NEUBEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE
DER „PROPLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND
PATHALOGISCHEN CHEMIE"

I. BAND: ORGANCHEMIE

I. LIEFERUNG BAUSTEINE DES ORGANISMUS — BLUT
VORLESUNG I BIS XVI

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1925

Dem Vorstande

des Wiener Physiologischen Universitätsinstitutes

ARNOLD DURIG

gewidmet

Vorwort zur I. Auflage.

»Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie.«

Dieses Buch ist aus Vorlesungen hervorgegangen, die ich in den Jahren 1905—1911 an der Wiener Universität über »Probleme und Tagesfragen der physiologischen und pathologischen Chemie« gehalten habe.

Wie schon aus dem Titel ersichtlich ist, erheben diese Vorlesungen nach keiner Richtung hin Anspruch auf Vollständigkeit. Es genügt, einen Blick auf die umfangreichen Bändereihen der neuen Nachschlagebücher zu werfen, welche das Tatsachenmaterial der Biochemie in sich bergen, um sich darüber klar zu werden, daß dieses Buch, selbst wenn sein Umfang den ihm gesetzten Raum um ein Vielfaches überschreiten würde, Vollständiges weder bieten konnte noch wollte. In Wirklichkeit ist das hier Vorgebrachte nur eine Auswahl aus der übergroßen Fülle vorliegenden Materiales, — ein Ausschnitt aus der Welt biochemischen Geschehens. Dadurch, daß ich aber eine Auslese treffen mußte, konnte ein stark subjektives Moment bei bestem Willen nicht vermieden werden. Ich konnte ja eben nur das auswählen, was mir besonders ansprechend und zur Darstellung im Zusammenhange dieser Vorlesungen in erster Linie geeignet schien. Ich möchte aber, trotzdem dies eigentlich selbstverständlich ist, doch ausdrücklich betonen, daß das Nichtzitieren einer Arbeit nicht etwa ohne weiteres in dem Sinne gedeutet werden möge, als ob ich dieselbe für weniger wertvoll halten würde. Jeder, der sich mit Naturwissenschaften befaßt, ist sich ja wohl im klaren darüber, daß vielfach gerade besonders wertvolle Arbeiten sich kaum dem Zusammenhange einer Vorlesung einfügen lassen, wenn ihre wesentlichen Resultate z. B. in zahlenmäßigen Ermittlungen oder methodischen Fortschritten bestehen. Auch kann eine Tatsache, die geeignet ist, den Ausgangspunkt für die wichtigsten Forschungen zu bilden, solange sie noch isoliert und außer Zusammenhang mit unserem sonstigen Wissensinhalte steht, wenig geeignet zur Mitteilung im Rahmen einer Vorlesung erscheinen.

Auch möchte ich ausdrücklich betonen, daß überhaupt nur ein Bruchteil der Literatur direkt zitiert ist, der weitaus größere Teil jedoch nur indirekt durch Hinweise auf neuere Arbeiten, Monographien, Sammelreferate und Literaturverzeichnisse in guten Nachschlagebüchern angeführt wird. Insbesondere von Oppenheimers »Handbuch der Biochemie«, von Abderhaldens »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden« und seinem »Biochemischen Handlexikon«, von Asher und Spiros »Ergebnissen der Physiologie«, von Nagels »Handbuch der Physiologie«, von Noordens »Handbuch der Pathologie und des Stoffwechsels«, von Oppenheimers »Fermenten«, von Cohnheims »Chemie der Eiweißkörper«, von Biedels »Innerer Sekretion« habe ich ausgiebigen Gebrauch gemacht. Ich glaubte mit Recht annehmen zu dürfen, daß diese Werke jedem, der

auf dem Gebiete der Biochemie arbeitet, zugänglich sind und nur durch eine derartige Einschränkung der Literaturverarbeitung war es mir möglich, dieses Buch innerhalb bescheidener Grenzen zu halten und dennoch dem Leser, der sich über ein Problem orientieren will, derart an die Hand zu gehen, daß er schnell die ausführliche Literatur eines Gegenstandes ausfindig zu machen vermag.

Indem ich bei jedem einzelnen Probleme den gegenwärtigen Stand aufzugreifen versuchte, mußte ich naturgemäß auf eine historische Entwickelung desselben verzichten. Die in den Fußnoten zitierten Arbeiten sind durchaus nicht immer diejenigen, denen der großte Anteil an der Aufklärung der betreffenden Frage gebührt, sondern vielfach eben solche, von denen aus eine schnelle Orientierung über das Gebiet möglich ist Wer eine wissenschaftliche Frage in ihrem ganzen Umfange beherrschen will, wird naturlich stets den historischen Werdegang derselben ergründen und sich in die einschlägigen Originalabhandlungen vertiefen müssen. Dieses Buch will sich damit begnugen, den Weg in dieser Richtung zu weisen.

Auch den vorhandenen trefflichen Lehrbuchern der physiologischen Chemie beabsichtigt das Buch keinerlei Konkurrenz zu machen; — schon aus dem Grunde nicht, weil es immerhin die Elemente der biochemischen Wissenschaft als bekannt voraussetzt und annimmt, daß der Leser sich dieselben durch das Studium eines Lehrbuches oder den Besuch einer Vorlesung angeeignet habe.

Eine Einschränkung der behandelten Materie habe ich in dem Sinne vorgenommen, daß ich die großen Gebiete der Immunitätslehre, der Chemotherapie, der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische Probleme sowie der Pflanzenchemie von vornherein ausgeschaltet habe. Ist doch jede dieser Disziplinen im Laufe der letzten Jahre zu einer selbständigen Wissenschaft herangewachsen, die nur derjenige voll zu beherrschen vermag, der ihr seine ganze Arbeitskraft widmet.

Als ich mich nach vieljährigen Vorarbeiten entschlossen hatte, an die Niederschrift dieser Vorlesungen heranzutreten, tat ich dies von dem Wunsche erfüllt, meine eigene Freude an biochemischem Suchen und Erkennen anderen, die danach Verlangen tragen, zu ubermitteln und auf diesem Wege meiner Wissenschaft zu dienen. Ob das Buch diesem Wunsche zu entsprechen vermag, überlasse ich dem Urteile meiner Fachgenossen, deren nachsichtiger Beurteilung ich dasselbe nunmehr vorlege.

Herrn Dozenten Dr. Carl Schwarz und Herrn Dr. Rudolf Türkel bin ich fur die mir beim Lesen der Korrekturen geleistete wertvolle Unterstützung zu besonderem Danke verpflichtet.

Wien, im Oktober 1911.

Vorwort zur II. Auflage.

»Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie.«

Der Krieg und die Zustände der Nachkriegszeit haben es verschuldet, daß die längst notwendige II. Auflage des vorliegenden Werkes erst jetzt erscheint.

Dasselbe hat in seiner neuen Gestalt eine vollständige Umformung und eine sehr erhebliche Erweiterung erfahren. Während ich in der I. Auflage die Elemente der Biochemie als bekannt vorausgesetzt und meine Leser auf andere Lehrbücher dieser Wissenschaft verwiesen hatte, habe ich mich nunmehr, zahlreiche mir zugegangenen Wünschen, insbesondere auch meiner Schuler und die Meinungsäußerungen mir maßgebender Fachgenossen berucksichtigend, entschlossen, der II. Auflage die Gestalt eines Lehrbuches zu geben und auch den Anfangerstoff der physiologischen und pathologischen Chemie etwa in jenem Umfange aufzunehmen, in dem ich ihn in meinen Vorlesungen zu behandeln pflege

In bezug auf die Auswahl des aufgenommenen wissenschaftlichen Stoffes, sowie in bezug auf die Einschränkung der behandelten Materie habe ich mich im übrigen von den gleichen Grundsätzen leiten lassen, die ich im Vorworte zur I Auflage auseinandergesetzt habe, das ungeheuere Anwachsen des Stoffes läßt den Gedanken an eine Vollständigkeit des Gebotenen ja gar nicht aufkommen.

Dem Besitzer der Verlagsbuchhandlung F C. W. Vogel in Leipzig, Herrn Dr. med h. c Fr. Lampe-Vischer bin ich für sein freundliches Entgegenkommen, das ungeachtet aller Schwierigkeiten der Zeiten und Verhältnisse, die Neuauflage dieses Werkes ermöglicht hat und für die auf die Ausstattung desselben verwandte Sorgfalt zu herzlichem Danke verpflichtet.

Auch möchte ich es nicht unterlassen, meiner Tochter Wilhelmine Elisabeth für die wertvolle Beihülfe zu danken, die sie mir durch Übernahme der Anfertigung der Register erwiesen hat.

Ich würde mich glücklich schätzen, wenn der II. Auflage bei den Fachgenossen des In- und Auslandes eine ebenso freundliche Aufnahme beschieden wäre, wie sie der I. Auflage zuteil geworden ist.

Wien, im Oktober 1925.

Otto Fürth.

Inhaltsübersicht

des

Lehrbuches der physiologischen und pathologischen Chemie

von

Prof. Dr. **Otto Fürth.**

I. Band: Organchemie.

1. Lieferung: Bausteine des Organismus; Blut.

2 Lieferung: Muskel und Nervensubstanz, Stütz- und Gerüstsubstanzen: Leber, Niere und lymphatische Organe.

3. Lieferung: Organe mit innerer Sekretion; Geschwülste.

II. Band: Stoffwechsellehre.

4. Lieferung: Eiweißstoffwechsel.

5. Lieferung: Purin- und Kohlehydratstoffwechsel.

6. Lieferung: Fettumsatz und allgemeiner Stoffwechsel.

Inhaltsverzeichnis der I. Lieferung.

(Bausteine des Organismus, Blut.)

LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

IN 75 VORLESUNGEN

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

PROF. DR. OTTO FÜRTH
VORSTAND DER ABTEILUNG FUR PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
IM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE DER WIENER UNIVERSITAT

ZUGLEICH II. VÖLLIG NEUBEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE
DER »PROPLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND
PATHOLOGISCHEN CHEMIE«

I. BAND: ORGANCHEMIE

II LIEFERUNG MUSKEL- UND NERVENSUBSTANZ, STÜTZ- UND
GERÜSTSUBSTANZEN, LEBER, NIERE UND LYMPHATISCHE ORGANE
VORLESUNG XVII BIS XXIX

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1926

Inhaltsverzeichnis der II. Lieferung.

(Muskel- und Nervensubstanz, Stütz- und Gerüstsubstanzen, Leber, Niere und lymphatische Organe.)

LEHRBUCH
DER
PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

IN 75 VORLESUNGEN

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

VON

PROF. DR. OTTO FÜRTH

VORSTAND DER ABTEILUNG FÜR PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
IM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTE DER WIENER UNIVERSITÄT

ZUGLEICH II. VÖLLIG NEUBEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE
DER »PROPLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND
PATHOLOGISCHEN CHEMIE

I. BAND: ORGANCHEMIE

III. LIEFERUNG ORGANE MIT INNERER SEKRETION, GESCHWÜLSTE
VORLESUNG: XXX BIS XL

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1927

Inhaltsverzeichnis der III. Lieferung.

(Organe mit innerer Sekretion, Geschwulste.)

I. Vorlesung.

Einleitung. — Das Protoplasma.

Eigenschaften der Eiweißstoffe.

Einem jeden, der unbefangenen Sinnes das geistige Streben und Ringen unserer Zeit betrachtet, muß sich die Empfindung aufdrängen, daß wir eine Periode mächtiger Bewegung miterleben, die, zum mindesten im Bereiche der Naturwissenschaften und ihrer praktischen Anwendung, innerhalb eines einzigen Jahres Fortschritte zeitigt, wie sie in früheren Kulturperioden kaum Dezennien hervorzubringen vermochten. Allerdings sind die Mitlebenden großer Epochen, da sie über den Verdrießlichkeiten und Rückschlagserscheinungen des Alltages vielfach den Blick für das Ganze verlieren, erfahrungsgemäß weniger geneigt, ihrer Zeit Gerechtigkeit angedeihen zu lassen, als die Nachlebenden.

Einleitung

Aus bescheidenen Anfängen hat sich die Biologie, die Lehre vom Leben, im Laufe des vorigen Jahrhunderts zu mächtiger Entfaltung durchgerungen. Alexander von Humboldt durfte sich noch berühmen, die Gesamtheit der naturwissenschaftlichen Kenntnisse seiner Zeit zu überblicken. Johannes Müller, der um die Mitte des vorigen Jahrhunderts auf der Höhe seines Wirkens stand, vermochte immerhin noch die Gesamtheit der biologischen Disziplinen zu beherrschen. Seine Schüler konnten dies nicht mehr. Hatte sich doch, neben der Zoologie, der Anatomie und Botanik, sowohl die Physiologie als auch die Pathologie, aus der Nebelsphäre naturphilosophischer Spekulationen an das Licht geleitet, zu einer selbständigen Wissenschaft entwickelt. Karl Ludwig und einige seiner Zeitgenossen vermochten immerhin noch die gesamte Physiologie zu bemeistern. Heute lebt niemand mehr, der dies imstande wäre.

Wir können die Erscheinungen des Lebens, einer natürlichen Einteilung gemäß, in solche morphologischer, physikalischer und chemischer Natur sondern. So ist denn, neben den morphologischen Disziplinen, die Biophysik und die Biochemie jede für sich zu einer mächtigen Wissenschaft herangewachsen. Heute genügt ein Menschenleben längst nicht mehr, um eine derselben in ihrem vollen Umfange umfassen zu können, und die Notwendigkeit weiterer Spezialisierung macht sich gebieterisch geltend. Ich nenne Ihnen nur einige Schlagworte, wie z. B. allgemeine, vergleichende, Sinnes-, Nerven- und Elektrophysiologie, physikalische Chemie der Lebensvorgänge, Kolloidchemie, Pharmakologie, Immunitätslehre, Chemotherapie, Pflanzenchemie, pathologische Chemie usw., um Ihnen klar zu machen, wie das Mißverhältnis zwischen dem begrenzten menschlichen Aufnahmsvermögen und der unbegrenzt anwachsenden Materie immer wieder zu neuen, zum Teile rein künstlichen Abgrenzungen zwingt.

Eine ungeheure Vermehrung der literarischen Produktion geht mit dieser Entwicklung Hand in Hand. Ich vermag mich niemals eines Gefühles von Neid zu erwehren, wenn ich z. B Briefe von LIEBIG, WÖHLER oder BERZELIUS lese und sehe, wie für diese Glücklichen jede wissenschaftliche Publikation ein Ereignis war. Mit welcher Liebe wurde alles, auch wenn es nur wissenschaftliche Kleinarbeit war, aufgenommen, mit welcher Freude wieder durchgelesen und überdacht Wir laufen Gefahr, durch die Masse literarischer Produktion schließlich das naive Vergnügen am Neuen einzubüßen und der Neugierde verlustig zu werden, die jedes ursprüngliche Individuum, ob jung oder alt, dem Unbekannten entgegenbringt, und die schließlich die Seele jeder echten Naturforschung ist.

Und wenn heute in einem Fache, wie es die Biochemie ist, der Fachmann im Schweiße seines Angesichtes eben noch imstande ist, sich über die Literatur in ihren wichtigsten Erscheinungen einigermaßen zu orientieren, ist dies für den Fernerstehenden bereits ein Ding der Unmöglichkeit geworden.

Chemische Zusammensetzung des Protoplasmas.

Jede Betrachtung physiologischer Vorgänge muß naturgemäß vom Studium des Protoplasmas ausgehen, des morphologischen Substrates aller Lebenserscheinungen. Freilich wird sich jeder Denkende darüber im klaren sein, daß auch die denkbar vollkommenste chemische Erforschung des Protoplasmas mit einer Lösung des Rätsels des Lebens keineswegs identisch wäre. »Wie eine Uhr mit dem Einstampfen aufhört eine Uhr zu sein,« sagt PFEFFER in seiner schönen Pflanzenphysiologie, »obgleich Qualität und Quantität des Materiales unverändert bleibt, so ist auch mit dem Zerreiben eines jeden Protoplasten das Leben und alles damit Verkettete unwiederbringlich vernichtet, obgleich in diesem Gemische nach Qualität und Quantität dieselben Stoffe verkettet sind, wie zuvor. Schon diese Überlegung sagt unzweideutig aus, daß selbst die beste chemische Kenntnis der im Protoplasma vorkommenden Körper für sich allein ebensowenig zur Erklärung und zum Verständnis der chemischen Vorgänge ausreichen kann, wie die vollendetste chemische Kenntnis von Kohle und Eisen zum Verständnis einer Dampfmaschine und der mit dieser betriebenen Buchdruckerpresse.«

Zu der Lösung der letzten dunklen Lebensrätsel vermag uns freilich auch die Chemie nicht zu verhelfen, und es bleibt dem Geschmacke und der geistigen Einstellung eines jeden einzelnen überlassen, ob er sich demgegenüber mit dem einfachen »ignoramus« oder mit dem schmerzlich-resignierten »ignoramus et ignorabimus« abfinden will.

Als geeignetstes Material für das chemische Studium einfachen, nicht zu komplizierten Geweben organisierten Protoplasmas gelten die Schleimpilze oder Myxomyzeten, eigentümliche, an der Grenze zwischen Tier und Pflanzenreich stehende Lebewesen, die man in Form verzweigter Stränge und Netze auf morschem Holze, auf Gerberlohe u dergl. antrifft. Diese Gebilde bestehen aus nackten, in langsamer fließender Bewegung befindlichen, von Zellkernen durchsetzten Protoplasmamassen, sogen. Plasmodien. Weitaus das meiste, was wir über die chemische Zusammensetzung des einfachen Protoplasmas wissen, verdanken wir den nunmehr schon vier Jahrzehnte zurückliegenden Untersuchungen der Botaniker REINKE und RODEWALD. Dieselben beziehen sich im wesentlichen auf die Plasmodien von Athalium septicum, des unter dem Namen »Lohblüte« bekannten, auf Gerberlohe wuchernden Schleimpilzes.

Das Protoplasma der Myxomyzeten besteht etwa zu einem Drittel aus einer schwammigen Gerüstsubstanz und zu zwei Dritteln aus einer die

Maschenräume erfüllenden, abpreßbaren Flüssigkeit. Die Hauptbestandteile eines jeden Protoplasmas sind Eiweißkörper. Dieselben sind zum Teil in der das Protoplasma durchtränkenden Flüssigkeit von vornherein gelöst, zum Teil durch Salzlösungen oder schwach alkalische Flüssigkeiten extrahierbar. Die Hauptmasse jeder Zelle besteht aber aus anscheinend schwerlöslichen, daher einer chemischen Untersuchung nur unvollkommen zugänglichen Proteinsubstanzen, den »Plastinen«. Durch Extraktion der Plasmodien mit verdünnter Natriumchloridlösung und Sättigung der Auszüge mit Kochsalz wurde ein Eiweißkörper erhalten, den man als »Myosin« bezeichnete, um seine Analogie mit den Proteinsubstanzen des zu Muskelgewebe organisierten kontraktilen Protoplasmas anzudeuten. — Weiterhin wurden durch Extraktion des Protoplasmas mit verdünnter Natronlauge und Fällung durch Neutralisation mit Salzsäure phosphorhaltige Eiweißkörper (»Nukleine«) erhalten. Die Hauptmasse des Protoplasmas besteht aber aus den schwerlöslichen Plastinen.

Außer den Eiweißkörpern finden sich auch der Kohlehydratreihe angehörige Substanzen in jeder Zelle: einerseits Glykogen, andererseits Zucker. Jedes Protoplasma enthält ferner fettartige Substanzen, und zwar neben typischen Fetten auch Lezithine, jene komplizierten, phosphorhaltigen, fettartigen Verbindungen, die aus Glyzerinphosphorsäure, hohen Fettsäuren und einer Base, dem Cholin, zusammengesetzt sind.

Weiter finden sich neben der stets vorhandenen Milchsäure kleine Mengen von fluchtigen Fettsäuren, Aminosäuren und Xanthinkorpern. Ein allgemeiner Bestandteil des Protoplasmas ist ferner das Cholesterin.

Vom mittleren Gesamtgewicht von 70 kg eines normalen Mannes entfallen etwa 45 kg auf Wasser und 25 kg auf feste Bestandteile. Davon sind etwa 14 kg Eiweiß, 7 kg Fett, 0,7 kg Kohlehydrat und 3,5 kg Mineralbestandteile

Zum Schlusse mögen noch einige Zahlen von REINKE und RODEWALD betreffend das Äthalium septicum Platz finden, die Ihnen eine ungefähre Vorstellung von den Bestandteilen der Trockensubstanz des kontraktilen Protoplasmas geben mögen: Lösliche Eiweißstoffe 10%, in Wasser unlösliche Eiweißbestandteile 27,4%, Aminosäuren und Amide 1,0%, Xanthinkörper 0,01%, Fette bzw. hohere Fettsäuren 4,0%, Lezithine 0,20%, Cholesterin 1,4%, Glykogen und Zucker 7,7%, etwas Oxalsäure, der Rest besteht hauptsächlich aus anorganischen Substanzen (darunter in diesem Falle sehr reichlich Kalziumkarbonat, ferner Natriumchlorid, Kaliumphosphat, Eisenphosphat, Ammoniummagnesiumphosphat und Kalziumphosphat).

Die Lehre vom lebenden Eiweiß und die Darstellung kristallisierter Eiweißkörper.

Wenn ich nunmehr daran gehe, Ihnen eine Anzahl der wichtigsten Probleme vorzuführen, welche die physiologisch-chemische Forschung gegenwärtig beschäftigen, und dabei versuchen will, die Ziele anzudeuten, denen sie voraussichtlich in nächster Zukunft zustreben dürfte, so ergibt es sich von selbst, daß ich zunächst auf die Frage der Eiweißkonstitution zu sprechen komme.

Noch liegt die Zeit nicht gar so weit hinter uns, wo das ungeheure Eiweißmolekül das Mysterium des Lebens in seiner Tiefe zu bergen und dem forschenden Menschenauge zu verhüllen schien, und wo die Lehre vom lebenden Eiweiß allgemeine Geltung besaß. Zwar war das Vorkommen kristallisierter Eiweißkörper längst bekannt. Man wußte, daß der rote Blutfarbstoff kristallisationsfähig ist, daß winzige Eiweißkristallchen in Eiern von vielen Fischen und Amphibien (als sogen. Dotter-

plättchen) in vielen Pflanzensamen (z. B. in Kürbis-, Hanf- und Rizinussamen) in den Paranüssen, in den Zellkernen der Schuppenwurz, in Milchsäften usw. vorkommen.

Doch erst seitdem Franz Hofmeister im Jahre 1889 zuerst seine Methode der künstlichen Darstellung von Eieralbuminkristallen beschrieben und die Methode gelehrt hatte, um aus Lösungen typischer Proteinsubstanzen Eiweißkristalle herzustellen, — erst seitdem ist die Mystik aus dem Eiweißprobleme gewichen und die Lehre »vom lebenden Eiweiß« in sich zusammengebrochen. Daß wir dem Mysterium des Lebens seitdem um sehr vieles näher gekommen sind, wage ich nicht zu behaupten. Immerhin liegt ein Fortschritt darin, daß wir es nunmehr in der organisierten Zelle, nicht aber im Eiweißmoleküle selbst suchen und daß die Frage der Eiweißkonstitution aus einem physiologischen ein chemisches Problem geworden ist.

Heute hofft jeder Biochemiker, daß der Tag kommen werde, wo ein chemisches Formelbild den ganzen Wunderbau des Eiweißmoleküls bis in die kleinste Einzelheit getreu wiedergibt und jedem der vielen Hundert darin enthaltenen Atome seinen Platz anweist, wenngleich ein jeder weiß, daß es keinem der heute Lebenden beschieden ist, diesen Tag zu schauen.

Wir wissen aber auch, daß der Anblick eines solchen Formelbildes keineswegs genügen würde, um das Geheimnis des Lebens unserem Auge zu entschleiern.

Wenn wir also auch weit davon entfernt sind, das Eiweißproblem derart zu überschätzen, wie es frühere Generationen zu tun pflegten, so sind wir uns doch darüber im klaren, daß es im Mittelpunkte biochemischer Forschung steht.

Begriff der Proteine.

Versuchen wir zunächst, uns den Begriff der Eiweißkörper oder Proteine klar zu machen.

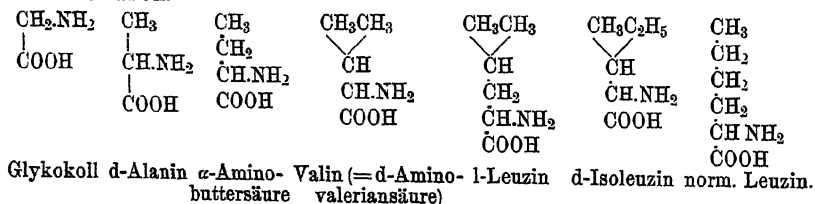
Die Hauptmasse der tierischen Gewebe besteht aus amorphen, stickstoffhaltigen Substanzen von hohem Molekulargewicht, welche man unter dem Sammelbegriffe der Proteine zusammenzufassen pflegt. Man definiert dieselben am besten als hochmolekulare Substanzen, die aus verschiedenen teils aliphatischen, teils zyklischen Aminosäuren zusammengesetzt sind, derart, daß sie bei hydrolytischer Spaltung in diese Komplexe auseinanderfallen.

Alle Proteine enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und weitaus die meisten auch Schwefel. Manche Eiweißkörper enthalten überdies Phosphor, Jod, Brom, Eisen oder Kupfer. Die quantitative Zusammensetzung[1]) wird wie folgt angegeben: C 50,5—54,6 %, H 6,5 bis 7,3 %, N 15,0—17,6 %, S 0,5—2,2 %, O 21,5—23,5 %.

Überblick der aliphatischen Bruchstücke des Eiweißmoleküles.

Vergegenwärtigen wir uns nunmehr, welche zweifellos festgestellte Bruchstücke der Eiweißabbau bisher ergeben hat.

Wir begegnen hier zunächst der Reihe der typischen aliphatischen Aminosäuren.

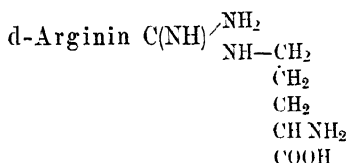
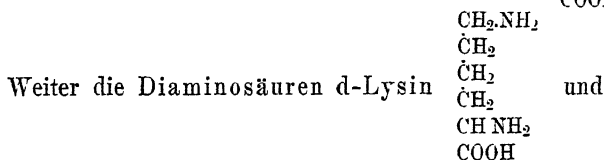
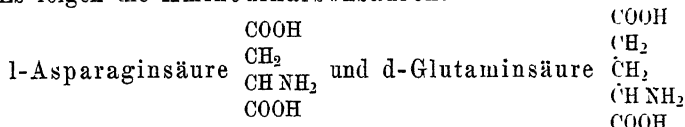
$CH_2.NH_2$ | $COOH$	CH_3 | $CH.NH_2$ | $COOH$	CH_3 CH_2 $CH.NH_2$ $COOH$	CH_3CH_3 \\ / CH $CH.NH_2$ $COOH$	CH_3CH_3 \\ / CH CH_2 $CH.NH_2$ $COOH$	$CH_3C_2H_5$ \\ / CH $CH.NH_2$ $COOH$	CH_3 CH_2 CH_2 CH_2 $CH\,NH_2$ $COOH$
Glykokoll	d-Alanin	α-Amino-buttersäure	Valin (=d-Amino-valeriansäure)	l-Leuzin	d-Isoleuzin	norm. Leuzin.

[1]) O. Hammarsten, Lehrb. der physiol. Chemie, VIII. Aufl., S. 87.

Die Oxyaminosäuren sind durch das l-Serin $\begin{array}{l} CH_2.OH \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{array}$ vertreten. Diesem verwandt ist das Zystein, das sich vom Serin durch Austausch eines O gegen ein S ableitet. Zwei derartige Komplexe sind in dem als Eiweißspaltungsprodukte allgemein verbreiteten Zystin $\begin{array}{lll} CH_2-S-S-CH_2 & & \\ CH.NH_2 & & CH.NH_2 \\ COOH & & COOH \end{array}$ enthalten.

Es folgen die Aminodikarbonsäuren:

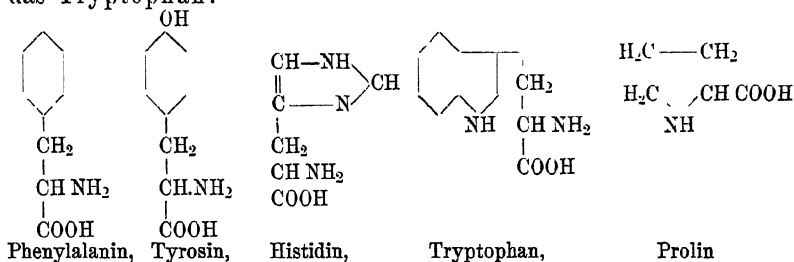
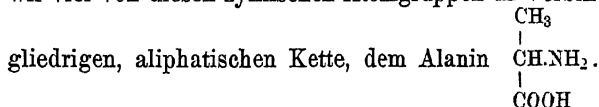
l-Asparaginsäure $\begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{array}$ und d-Glutaminsäure $\begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{array}$

Weiter die Diaminosäuren d-Lysin $\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{array}$ und

d-Arginin $C(NH)\begin{array}{l} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH-CH_2 \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad CH\,NH_2 \\ \quad\quad COOH \end{array}$

Die Kohlehydrate sind durch einen amidierten Zucker, das Glukosamin $CH_2(.OH)-CH(.OH)-CH(.OH)-CH(.OH)-CH(NH_2)-COH$ vertreten.

Zyklische Komplexe im Eiweißmoleküle.

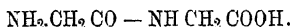
Unter den Bausteinen des Eiweißmoleküles sind die zyklischen Verbindungen durch besonders charakteristische und augenfällige Eigenschaften ausgezeichnet. Trotzdem ist die Kenntnis derselben neuen Datums. Es ist noch nicht gar lange her, daß ein einziger Repräsentant derselben, das Tyrosin, bekannt war. Heute kennen wir deren eine ganze Reihe das Phenylalanin, das Prolin, das Oxyprolin, das Histidin und das Tryptophan:

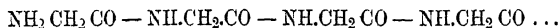
Phenylalanin,	Tyrosin,	Histidin,	Tryptophan,	Prolin
C_6H_5 (Ring)	OH – C_6H_4 (Ring)	CH—NH, ‖ C——N, >CH	(Indolring) NH	H_2C——CH_2
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	H_2C \ / $CH\,COOH$
$CH\,NH_2$	$CH.NH_2$	$CH\,NH_2$	$CH\,NH_2$	NH
COOH	COOH	COOH	COOH	

Neben der längst bekannten Oxyphenylgruppe sehen wir die Komplexe des Benzols, des Imidazols, des Indols und des Pyrrols in den Kernen vertreten; und in merkwürdiger Gleichmäßigkeit begegnen wir vier von diesen zyklischen Atomgruppen in Verbindung mit einer dreigliedrigen, aliphatischen Kette, dem Alanin $\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$.

Jeder einzelne dieser zyklischen Komplexe bietet dem Biochemiker ein besonderes Interesse, nicht allein wegen seiner Stellung im Eiweißmoleküle, sondern auch wegen seiner weiteren Rolle und Bedeutung im Haushalte des Körpers.

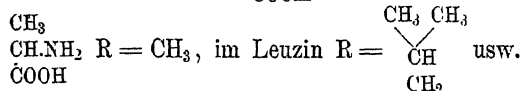
Art der Verkettung der Aminosäuren im Eiweißmolekule.

Es ergibt sich nunmehr die wichtige Frage, in welcher Art diese zahlreichen Aminosäuren, welche, wie Sie sehen, samt und sonders α-Aminosäuren sind, miteinander im Eiweißmoleküle verkettet sind.

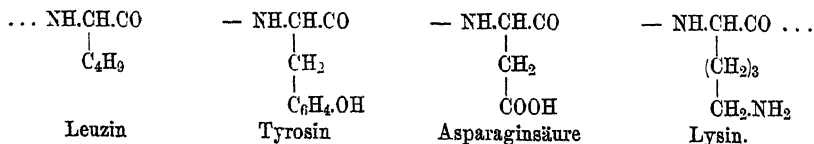
Nun wissen wir, daß sich ein Molekül der einfachsten α-Aminosäure, des Glykokolls (oder Glyzins) $\begin{matrix} CH_2NH_2 \\ COOH \end{matrix}$, mit einem zweiten Glykokollmoleküle in säureamidartiger Verkettung unter Wasseraustritt verbinden kann:

$$NH_2.CH_2CO - NH\,CH_2COOH.$$

Ein derartiges »Glyzyl-Glyzin« kann sich mit einem weiteren Molekül Glykokoll verbinden usw., und man kann sich glyzylglyzinartige Ketten von beliebiger Länge konstruiert denken.

$$NH_2CH_2CO - NH.CH_2.CO - NH.CH_2CO - NH.CH_2CO \ldots$$

Eine derartige Kette ist derart beschaffen, daß sie unter der Einwirkung hydrolytischer Agentien (es möge sich nun um die Einwirkung von Säuren, Alkalien oder hydrolytischen Fermenten handeln) sehr leicht in ihre natürlichen Bruchstücke, nämlich in Glykokollmoleküle zerfällt

Wollen sie nun beachten, daß man jede α-Aminosäure als ein substituiertes Glyzin $\begin{matrix} R \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{matrix}$ auffassen kann. So ist z B. im Alanin $\begin{matrix} CH_3 \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{matrix}$ $R = CH_3$, im Leuzin $R = \begin{matrix} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\diagup \\ CH \\ CH_2 \end{matrix}$ usw.

Nun ist FRANZ HOFMEISTER auf Grund chemischer und physiologischer Erwägungen zu der für die weitere Entwicklung der Eiweißchemie außerordentlich wichtigen Annahme gelangt, daß die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül amidartig miteinander verbunden sind. Die tatsächliche Existenz derartiger Bindungen ist durch EMIL FISCHERS klassische Arbeiten sichergestellt worden.

HOFMEISTER[1]) hat im Jahre 1902 diese Anschauung über den Aufbau des Eiweißmoleküles in einem denkwürdigen Vortrage, den er in der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte in Karlsbad hielt, formuliert, indem er für die Verkettung der Aminosäuren im Eiweißmolekül das Schema aufstellte:

$$\begin{matrix} \ldots NH.CH.CO & - NH.CH.CO & - NH.CH.CO & - NH.CH.CO \ldots \\ | & | & | & | \\ C_4H_9 & CH_2 & CH_2 & (CH_2)_3 \\ & | & | & | \\ & C_6H_4.OH & COOH & CH_2.NH_2 \\ \text{Leuzin} & \text{Tyrosin} & \text{Asparaginsäure} & \text{Lysin.} \end{matrix}$$

Sie werden mich jetzt auch ohne weiteres verstehen, wenn ich Ihnen sage, der Umstand, daß alle bei der hydrolytischen Eiweißspaltung auftretenden Aminosäure gerade α-Aminosäure säuren, sei nichts Nebensächliches, vielmehr im tiefsten Wesen der Sache begründet.

---

1) F. HOFMEISTER, Verh. d. Ges d. Naturforscher u. Ärzte. Allg. Teil. 1902. Ergebn. d. Physiol. 1902. Bd. 1, I, S. 787—792.

Molekulargröße der Eiweißkörper.

Schwefelhaltige Eiweißkörper müssen mindestens ein Atom Schwefel im Moleküle enthalten; im Moleküle des eisenhaltigen Hämoglobins und des phosphorhaltigen Kaseins kann unmöglich weniger als ein Atom Eisen oder Phosphor enthalten sein. So ergeben sich bereits aus dem Prozentgehalte dieser Bestandteile sehr große Zahlen für das Molekulargewicht der betreffenden Eiweißkörper; so z. B. für das Hämoglobin aus seinem Schwefelgehalte ein Molekulargewicht von rund 7000, aus seinem Eisengehalte ein solches von 14000. Offenbar besteht die Relation $Fe_1:S_2$ im Moleküle. Auf Grund der Gefrierpunktserniedrigung (der allerdings in diesem Falle große Fehler anhaften) ergibt sich für das Hämoglobin ein Molekulargewicht von etwa 16000.

Umfassende Untersuchungen neuesten Datums, die an der Harvard-Universität in Boston ausgeführt worden sind[1], scheinen auf ein noch größeres Molekulargewicht vieler Proteine hinzudeuten, als man bisher anzunehmen geneigt war. Das Säure- und Basenbindungsvermögen ist durch Messung elektromotorischer Kräfte von Gasketten und durch Löslichkeitsbestimmungen ermittelt worden. Daraus ergeben sich, zusammen mit dem Gehalte von Proteinen an Eisen, Phosphor, Schwefel und Kupfer, Rückschlüsse auf das minimale mögliche Molekulargewicht. Dieses stellt sich für

Gelatine	um 10000	herum
Zein, Gliadin, Hämozyanin (vom Molukkenkrebse)	20000	»
Edestin, Eieralbumin . . .	30000	»
Fibrin, Serumalbumin . .	45000	»
Hämoglobin	50000	
Serumglobulin . .	80000	»
Kasein	200000	»

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Proteine.

Die Eiweißstoffe gehören in bezug auf ihr physikalisch-chemisches Verhalten den »Emulsoiden« (hydrophilen Kolloiden) an und stehen so zu den »Suspensoiden«, als deren Typus etwa eine kolloidale Goldlösung gelten mag, im Gegensatze. Die Eiweißlösungen können alle Übergänge zu den typischen, echten Lösungen aufweisen. Oft geschieht es, daß in einer eiweißhaltigen Flüssigkeit sich ein Teil der Proteinmoleküle in echter Lösung, der Rest aber in kolloidaler Lösung, im Solzustande befindet.

Eiweißstoffe sind schwer diffusibel, können daher, wie schon Graham gefunden hat, mittelst Diffusion durch tierische Membranen von Kristalloiden abgetrennt werden.

Da sie schwer durch Membranen hindurch passieren, kann ihr osmotischer Druck in einer mit einer semipermeablen Membran ausgekleideten osmotischen Zelle direkt gemessen werden. Er erweist sich, dem hohen Molekulargewichte entsprechend als sehr niedrig (so z. B. für eine Hämoglobinlösung 1 % nur 3—4 mm Hg).

Suspendierte Teilchen können durch entsprechend dichte Filter zurückgehalten werden. Besonders dichte Filter (Ultrafilter) vermögen auch die Teilchen einer Eiweißlösung zurückzuhalten. Bechhold hat durch Imprägnation von Papierfiltern mit in Eisessig gelöstem Kollodium je nach der Konzentration Ultrafilter von verschiedener Porenweite hergestellt und Eiweißlösungen unter dem Drucke mehrerer Atmosphären hindurchgetrieben. Man kann so feststellen, wie groß die Porenweite eines Ultrafilters sein muß, um die Eiweißteilchen eben zurückzuhalten.

---

[1] E. J. Cohn, Jessie L. Hendry and Adela M. Prentis, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 721.

Das Ultramikroskop von SIEDENTOPF und ZSYGMONDY gestattet es, gelöste Eiweißteilchen unter Umständen direkt sichtbar zu machen. Die optische Inhomogenität einer Eiweißlösung kann sich durch das Tyndallphänomen verraten, indem das Licht beim Passieren einer derartigen Lösung infolge Zerstreuung einen sichtbaren Lichtkegel bildet.

Die Teilchen einer Eiweißlosung können der Kataphorese, d. h. der Fortführung durch einen elektrischen Strom unterliegen. In einer durch Dialyse von kristalloiden Beimengungen befreiten Proteinlösung besitzt die Mehrzahl der Eiweißteilchen keinerlei elektrische Ladung; sie zeigen daher keine ausgesprochene Kataphorese. Zusatz von Säure oder Alkali erteilt den Partikelchen eine positive bzw. negative Ladung; infolgedessen wandert Eiweiß (wie HARDY, PAULI, LANDSTEINER u. a. gezeigt haben) in saurer Lösung zur Katode, in alkalischer zur Anode.

Elektrisch geladene Eiweißteilchen können durch entgegengesetzt geladene Kolloide ihrer Ladung beraubt und dadurch gefällt werden. So kann eine Lösung von kolloidalem Eisenoxydhydrat oder von Mastix unter geeigneten Bedingungen zur quantitativen Eiweißfällung dienen.

Andererseits können Eiweißstoffe als »Schutzkolloide« wirken und Suspensionskolloide gegen fällende Einwirkungen schützen. So kann z. B. eine kolloidale Goldlösung, welche durch Zusatz von etwas Kochsalzlösung sehr leicht ausgefällt wird, durch Zusatz einer Eiweißlösung vor dieser fällenden Wirkung geschützt werden. Man kann sich vorstellen, daß die Goldteilchen von einer schützenden Umhüllung von Eiweißteilchen umgeben werden. Die Zsigmondysche Goldzahl ist ein zahlengemäßer Ausdruck dieser Schutzkräfte.

Die physikalische Chemie der Kolloide hat sich im Laufe der letzten Dezennien zu einer selbständigen Wissenschaft entwickelt und ich muß bezüglich aller hierher gehörigen Fragen auf die einschlägigen wertvollen Bücher verweisen[1]).

Elektrische Ladung, Säure- und Alkalibindungsvermögen der Proteine.

Nur einen Punkt möchte ich an dieser Stelle noch kurz berühren: die Frage der elektrischen Ladung, des Säure- und Alkalibindungsvermögens der Proteine

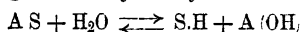
Proteine im nativen Zustande besitzen nach WOLFGANG PAULI immer eine negative Ladung. Setzt man allmählich eine starke Säure zu, so sind folgende vier Phasen bemerkbar. a) Der isoelektrische Punkt, wo die Zahl der eben vorhandenen positiven und negativen Ladungen gerade gleich ist. Da aber die positiven Teilchen mehrwertig, die negativen aber nur einwertig sind, überwiegt die Zahl der negativen Teilchen und das Eiweiß wandert zur Anode. b) Der isomolare Punkt, wo sich eine Wendung der Wanderungsrichtung vollzieht. c) Rein kathodische Wanderung: dabei nimmt die Zahl der neutralen Eiweißteilchen zu und erreicht ein Maximum, das sich der Beobachtung durch leichte Ausflockbar-

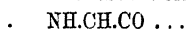
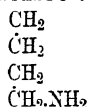
---

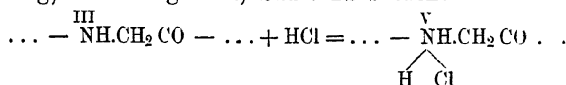
1) **Literatur über die physikalische Chemie der Proteine:** R. H. A. PLIMMER, Die chemische Konstitution der Eiweißkörper (Deutsch von J. MATULA) Th. Steinkopf 1914. — H. BECHHOLD, Die Kolloide in Biologie und Medizin, 2. Aufl. Th. Steinkopf 1919. — WO. PAULI, Kolloidchemie der Eiweißkörper, Bd. I. Th. Steinkopf 1920. — H. HANDOVSKY. Leidfaden der Kolloidchemie, Th. Steinkopf 1922. — Derselbe, Der kolloide Zustand, Oppenheimers Handb. 1923, Bd. 2, S. 48—110. — E JOËL, Klinische Kolloidchemie, Th. Steinkopf 1923. — J. LOEB, Die Erklärung für das kolloid. Verhalten der Eiweißkörper, Naturwissensch. 1923, Bd. 11, S. 213. — H. HANDOVSKY, Allgem Chemie der Proteine, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 554—595. — WO. OSTWALD, Licht und Farbe in Kolloiden, Th. Steinkopf 1924.

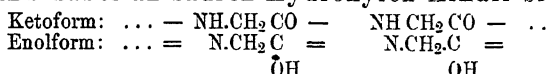
keit bei Alkoholzusatz und durch ein Minimum der inneren Reibung verrät. d) Das Protein bindet weiter Säure. Dabei durchläuft, wenn es sich um Salzsäure handelt, die Menge der ionisierten Eiweißteilchen ein Maximum (z. B. bindet 1 g Serumalbumin 0,06 g HCl). Die erfolgte elektrische Ladung des Proteins verrät sich dem Beobachter durch eine Erhöhung der inneren Reibung (indem die einzelnen Eiweißteilchen sich mit einer Wasserhülle umgeben und aufquellen), einem Anstiege der optischen Drehung und einer Verminderung der Fällbarkeit durch Alkohol.

Eiweißsalze unterliegen der hydrolytischen Dissoziation

$$AS + H_2O \rightleftarrows S.H + A(OH)$$

(wo A Albumin und S Säure bedeutet).

Das obige Schema der glyzylglyzinartigen Bindungen nach HOFMEISTER läßt erkennen, daß das Lysin in dieser Verkettung noch eine freie endständige Aminogruppe trägt

$$\begin{array}{l} \ldots NH.CH.CO \ldots \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad CH_2 \\ \quad\quad CH_2.NH_2 \end{array}$$

. Auch eine andere Aminosäure, das Arginin, verhält sich analog. Die Berechnung hat jedoch ergeben, daß die Menge so disponibler freier Aminogruppen keineswegs ausreicht, um das hochgradige Bindungsvermögen der Proteine für Säuren nach dem einfachen Schema $R.\overset{III}{N}H_2 + HCl = R.\overset{V}{N}H_3Cl$ zu erklären. Man muß vielmehr annehmen, daß auch der Stickstoff in den glyzylglyzinartigen Bindungen (»Peptidbindungen«) befähigt sei (indem er, statt dreiwertig, fünfwertig wird) Säure zu binden:

$$\ldots - \overset{III}{N}H.CH_2CO - \ldots + HCl = \ldots - \underset{H\ \ Cl}{\overset{V}{N}}H.CH_2CO\ \ldots$$

Nach ROBERTSON können derartige Bindungen auch in eine Enolform übergehen und dabei an sauren Hydroxylen Alkali binden:

$$\begin{array}{lll} \text{Ketoform:} & \ldots - NH.CH_2CO - & NH\,CH_2CO - \ldots \\ \text{Enolform:} & \ldots = N.CH_2\underset{OH}{C} = & N.CH_2.\underset{OH}{C} = \end{array}$$

Das sind nun freilich Dinge, die sicherlich nicht ganz leicht verständlich, deren Kenntnis, aber für den Biochemiker unerläßlich ist.

Wir wollen uns nunmehr mit den wichtigsten Fällungreaktionen der Proteine ein wenig befassen.

Fällungsreaktionen der Proteine

Da hätten wir denn zunächst das allbekannte Phänomen der Hitzekoagulation mancher Eiweißstoffe. Es handelt sich dabei in der Regel um eine irreversible Zustandsänderung, die meist saure Reaktion und die Anwesenheit von Elektrolyten voraussetzt. Manche Eiweißkörper (wie z. B. das Fibrinogen, das Kasein, die Muskelproteine) unterliegen bereits bei Zimmertemperatur spontan oder unter der Einwirkung fermentativer Agentien einem Gerinnungsvorgange.

Eine wichtige Erscheinung ist die Aussalzung durch Neutralsalze, als welche insbesondere das Natriumchlorid, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat und Ammonsulfat zur Verwendung gelangen. Das Fällungsvermögen der Salze ist eine additive Eigenschaft ihrer Kationen und Anionen, welche in dieser Hinsicht eine bestimmte Reihenfolge ihres Wirkungsgrades (die sogen. Hofmeistersche Reihe) erkennen lassen. Es handelt

sich hier um einen reversiblen Fällungsvorgang, der für die Abtrennung der Proteine eine um so größere Bedeutung gewonnen hat, als die durch Aussalzung gewonnenen Eiweißniederschläge sich mit unveränderten Eigenschaften wieder in Wasser in Lösung bringen lassen. Auf dem Umstande, daß manche Proteine leichter, manche aber schwerer aussalzbar sind, beruht die Methode der fraktionierten Eiweißfällung. So kann man z. B. Eiweißstoffe vom Typus der »Albumine« von den »Globulinen« dadurch trennen, daß die letzteren bereits bei Halbsättigung der Lösung mit Ammonsulfat, die ersteren aber erst bei noch höherem Salzgehalte ausfallen.

Auf diesem Umstande beruht auch das Verfahren zur Darstellung von Eiweißkristallen, wie es zuerst von Franz Hofmeister zur Gewinnung kristallisierten Eieralbumins angewandt worden ist: Filtriertes Eierklar aus ganz frischen Eiern wird mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, der Globulinniederschlag abfiltriert und das Filtrat in flachen Schalen der spontanen Eindunstung überlassen. Dabei steigt die Salzkonzentration ganz allmählich an, bis schließlich auch die Albuminfällung beginnt, welche jedoch in diesem Falle in Form von mikroskopischen Kriställchen erfolgt. Indem man dieselben abtrennt, wieder in Wasser löst, Ammonsulfat bis zur beginnenden Trübung hinzufügt und die Lösung wiederum stehen läßt, können die Kriställchen beliebig oft umkristallisiert werden.

Wie viele andere hochmolekulare Substanzen sind Eiweißlösungen durch Alkohol fällbar; jedoch werden unter Einwirkung derselben die meisten Proteine »denaturiert« und unlöslich.

Viele Proteine werden durch starke Mineralsäuren gefällt. Praktisch besonders wichtig ist die altehrwürdige Hellersche Eiweißprobe, die darin besteht, daß bei Überschichtung von Salpetersäure mit einer Proteinlösung an der Grenzfläche ein weißer Fällungsring bemerkbar wird.

Eiweißstoffe geben ferner Niederschläge mit zahlreichen Schwermetallsalzen, so z. B mit dem Quecksilberchlorid, Kupfersulfat und Bleiazetat, ohne daß man so hohe Salzkonzentrationen, wie bei der Neutralsalzfällung, zur Anwendung bringen müßte. Auf der Eiweißfallung durch Sublimat beruht die desinfizierende Wirkung des letzteren, über deren ungeheure Bedeutung für die Entwickelung der praktischen, insbesondere der operativen Medizin ich wohl keine Worte zu verlieren brauche. Da Eiweißkörper die Schwermetalle fällen, werden Eiweißlösungen als Gegenmittel bei Metallsalzvergiftungen vielfach verwendet.

Das Wesen dieser Fällungsvorgänge wird Ihnen verständlicher werden, wenn Sie sich vergegenwärtigen, daß die Eiweißstoffe im wesentlichen aus Aminosäuren vom allgemeinen Typus $\begin{array}{c}R.CH\,NH_2\\|\\COOH\end{array}$ bestehen und dementsprechend den Charakter »amphoterer Elektrolyte« tragen. Sie sind gleichzeitig vielbasische Säuren (vermöge ihrer Karboxyle) und vielbasische Basen (vermöge ihrer Aminogruppen) und vermögen dementsprechend sowohl mit Basen als mit Säuren Salze zu bilden.

Alkaloid-reaktionen.

Ihren basischen Charakter offenbaren die Eiweißstoffe auch durch ihr Verhalten gegenüber den sogenannten Alkaloidfällungsmitteln. Es sind dies eine Reihe den allerverschiedensten chemischen Kategorien angehöriger Reagentien, denen nur das eine gemeinsam ist, daß sie eben

die Alkaloide aus ihren Lösungen niederzuschlagen vermögen. Nun finden sich auch in den Proteinen, ähnlich wie in den Alkaloiden, komplexe stickstoffhaltige Ringsysteme. Wir werden uns daher nicht darüber wundern dürfen, wenn die Alkaloidfällungsmittel sich auch den Eiweißkörpern gegenüber wirksam erweisen. Hierher gehört z. B. die Phosphorwolframsäure, die Phosphormolybdänsäure, das Kaliumquecksilberjodid und das Kaliumwismutjodid (sie alle in Zusammenwirkung mit einer Mineralsäure), ferner das Tannin, die Pikrinsäure, die Sulfosalizylsäure und Trichloressigsäure, das Ferrozyankalium in essigsaurer Lösung usw.

Die Eiweißkörper sind auch durch eine große Anzahl schöner Farbenreaktionen ausgezeichnet. Die Wandlung der Zeiten macht sich unter anderem auch darin bemerkbar, daß den modernen Biochemikern die naive genügsame Freude an schönen Farbenreaktionen, in denen sich die älteren Tierchemiker gar nicht genug tun konnten, abhanden gekommen ist. Wir freuen uns nur dann noch über Farbenreaktionen, wenn wir uns dabei auch etwas zu denken vermögen.

Glücklicherweise ist dies bei den Farbenreaktionen der Eiweißkörper auch wirklich der Fall, insofern wir dieselben auf bestimmte Komplexe des Eiweißmoleküles zu beziehen vermögen.

Millonsche Reaktion.

Da wäre zunächst die Millonsche Reaktion. Das Millonsche Reagens wird durch Auflösen von Quecksilber in Salpetersäure gewonnen und enthält neben dieser auch etwas salpetrige Säure. Die beim Erwärmen von Eiweißkörpern mit diesem Reagens auftretende Färbung rührt nun vom Tyrosin her, dem sie, ebenso wie dem Phenol und anderen monohydroxylierten Benzolderivaten, eigentümlich ist.

Xanthoproteinreaktion.

Wir hätten da ferner die Xanthoproteinreaktion. Eine der populärsten Reaktion der Biochemie. Pflegt sie doch jeder junge Adept dieser Wissenschaft unfreiwillig an seinen eigenen Händen anzustellen, sobald er mit der Salpetersäureflasche unvorsichtig manipuliert. Sie besteht in der Gelbfärbung, welche Eiweißkörper unter Einwirkung starker Salpetersäure annehmen. Bei Zusatz eines Alkalis schlägt das helle Gelb in eine satte Orangefärbung um. Diese Reaktion ist eine allgemeine Reaktion nitrierterer zyklischer Komplexe. In erster Linie ist dabei neben anderen ringförmigen Komplexen sicherlich das Tyrosin, dessen Nitrierung bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe direkt erwiesen ist, beteiligt.

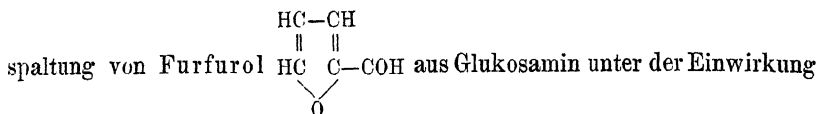
Reaktion von Hopkins.

Eine andere Bedeutung besitzt die Reaktion von Hopkins. Als Reagens dient eine Lösung von Glyoxylsäure $\begin{matrix} COH \\ COOH \end{matrix}$, die in einfacher Weise durch Reduktion einer Oxalsäurelösung mit Natriumamalgam bereitet werden kann. Wird nun eine Eiweißlösung mit diesem Reagens versetzt und konzentrierte Schwefelsäure vorsichtig hinzugefügt, so tritt eine schöne Rotfärbung auf. Durch dieselbe verrät sich die Anwesenheit eines Indolkernes im Eiweißmoleküle, nämlich des Tryptophans (s. o.), das, wie wir noch wiederholt hören werden, durch eine ausgesprochene Neigung zur Farbstoffbildung ausgezeichnet ist.

Reaktion von Molisch.

Die Reaktion von Molisch wiederum bedeutet etwas ganz anderes, nämlich die Anwesenheit eines Kohlehydrates, des Glukosamins (s. o.) im Eiweißmoleküle. Die Probe besteht darin, daß eine etwas α-Naphthol enthaltende Eiweißlösung bei vorsichtigem Zusatze von konzentrierter Schwefelsäure eine violette Färbung annimmt und beruht auf der Ab-

spaltung von **Furfurol**

$$\begin{array}{l} HC-CH \\ \| \quad\ \| \\ HC \quad C-COH \\ \ \ \searrow \swarrow \\ \quad\ O \end{array}$$

aus Glukosamin unter der Einwirkung der konzentrierten Säure.

Reaktion des bleischwärzenden Schwefels.

Die **Reaktion des bleischwärzenden Schwefels** ist dem Zysteinkomplexe

$$\begin{array}{l} CH_2SH \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array}$$

eigentümlich. Derselbe ist gegen Alkalienwirkung sehr empfindlich und wird leicht unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff zerstört. Wird daher eine Eiweißlösung mit einem Tropfen Bleiazetatlösung und mit soviel Natronlauge versetzt, daß sich der Bleihydroxydniederschlag wieder löst und sodann erwärmt, so tritt Schwefelwasserstoff auf, der sich durch einen Niederschlag von schwarzem Schwefelblei kenntlich macht.

Biuretreaktion.

Die altberühmte **Biuretreaktion** ist ihrem Wesen nach noch nicht völlig klargestellt. Es wird angegeben, daß dieselbe solchen Stoffen eigentümlich ist, welche die Gruppen $-CO.NH_2$, $-CH_2.NH_2$ oder $-C(NH)NH_2$ in direkter oder indirekter Verkettung enthalten. In exquisiter Weise tritt sie z. B. beim Biuret

$$\begin{array}{l} CO.NH_2 \\ \quad \rangle NH \\ CO.NH_2 \end{array}$$

auf. Die Reaktion besteht in einer schönen Rosafärbung, welche auftritt, wenn man zu einer mit Natronlauge alkalisch gemachten Eiweißlösung stark verdünnte Kupfersulfatlösung tropfenweise hinzufügt.

Abderhaldens Reaktion.

Zum Schlusse sei der **Abderhaldenschen Reaktion** gedacht: Der beim Kochen mit **Triketohydrindenhydrat** $C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C(OH)_2$ auftretenden Blaufärbung. Es ist dies eine **allgemeine Reaktion der α-Aminosäuren**, welche insgesamt beim Kochen mit diesem Reagens eine prachtvolle Blaufärbung geben[1]).

[1]) ABDERHALDENS Lehrb d. physiol. Chem, 3. Aufl. 1914, S. 311.

II. Vorlesung.

Aliphatische Bausteine des Eiweißmoleküles.

Allgemeine Eigenschaften der Aminosäuren.

Aus der außerordentlich großen biologischen Wichtigkeit der das Eiweißmolekül zusammensetzenden Aminosäuren ergibt sich für uns die Notwendigkeit, uns die chemische Individualität und Reaktionsfähigkeit derselben recht klar zu machen. Der Ammoniakrest in den Aminosäuren ist, zum Unterschiede von den Säureamiden, fest gebunden derart, daß er durch Erhitzen mit verdünnten Säuren nicht abgespalten wird.

Vermöge ihres amphoteren Charakters können die Aminosäuren sowohl mit Säuren als auch mit Basen Salze bilden, z. B. $\begin{matrix} CH_2.NH_2\,HCl \\ COOH \end{matrix}$ und $\begin{matrix} CH\,NH_2 \\ COO.M \end{matrix}$. Alle bekannten Aminosäuren geben Kupferverbindungen. So löst z. B. das Glykokoll Kupferoxyd unter Bildung eines in blauen Nadeln kristallisierden Salzes $\begin{matrix} NH_2\,CH_2\,COO \\ NH_2\,CH_2\,COO \end{matrix} > Cu$. Die Aminosäuren sind im allgemeinen durch Quecksilberazetat unter Sodazusatz[1]) fällbar und geben auch vielfach atypische Additionsverbindungen mit Salzen (So addiert z. B. das Glykokoll ein, zwei oder auch drei Moleküle Kalziumchlorid unter Bildung schön kristallisierender Verbindungen.)

Man hat sich vielfach bemüht die Aminosäuren durch Kuppelung mit anderen Komplexen und durch chemische Eingriffe der verschiedensten Art so zu verändern, daß sie nunmehr für die Trennung und Charakterisierung bequemere Eigenschaften darbieten.

So wird z. B. das Glykokoll durch Benzoylierung, indem man es mit Benzoylchlorid $C_6H_5.COCl$ in alkalischer Lösung schüttelt, in Hippursäure $\begin{matrix} CH_2\,NH\,CO.C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ übergeführt.

Von größter Bedeutung ist die Veresterung der Aminosäuren durch gasförmige Salzsäure in absolutem Alkohol geworden, also die Überführung in Verbindungen vom Typus $\begin{matrix} R\,CH_2\,NH_2 \\ COO(C_2H_5) \end{matrix}$. Doch soll davon erst später die Rede sein.

Additionsprodukte und Derivate der Aminosäuren.

Als wertvoll erwies sich die Kuppelung mit Naphthalinsulfochlorid.

$$\begin{matrix} R.NH_2 \\ COOH \end{matrix} + C_{10}H_7.SO_2Cl = HCl + \begin{matrix} R.NH\,SO_2.C_{10}H_7 \\ COOH \end{matrix},$$

die gegenwärtig bei der Trennung und Charakterisierung eine gewisse Rolle spielt.

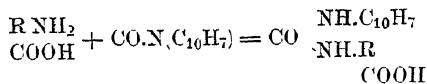
Eine Zukunft dürfte auch der Naphthylisozyanatmethode Neubergs[2]) beschieden sein. Dieselbe beruht darauf, daß das Naphthylisozyanat $CO.N(C_{10}H_7)$ mit

---

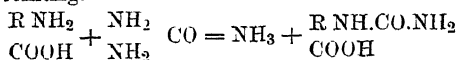
[1]) C. Neuberg u. J. Kerb. Biochem. Zeitschr. Bd 40, S. 498.

[2]) C Neuberg und A. Manasse, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, Bd. 38, S. 2359. — C. Neuberg und E. Rosenberg, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 5, S. 456.

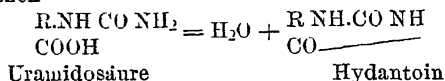
Aminosäuren beim Stehen in alkalischer Lösung schon bei Zimmertemperatur sehr leicht unter Bildung der vom Harnstoffe sich ableitenden Naphthylhydantoinsäuren reagiert

$$\frac{R\,NH_2}{COOH} + CO.N.C_{10}H_7 = CO\frac{NH.C_{10}H_7}{NH.R \atop COOH}$$

Während z. B. das Glykokoll sehr leicht löslich ist, gelingt es, seine Verbindung mit Naphthylisozyanat als Barytsalz quantitativ zu fällen. Die Aminosäuren lassen sich aus ihren Verbindungen mit Naphthylisozyanat durch Kochen mit Barytwasser regenerieren.

Auch die von Lippich[1] studierten Uramidosäuren könnten bei der Trennung der Aminosäuren vielleicht gute Dienste leisten. Die letzteren reagieren mit Harnstoff beim Kochen mit Barytwasser und vielfach schon beim einfachen Eindampfen unter Ammoniakentwicklung.

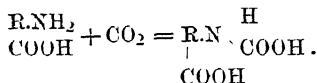
$$\frac{R\,NH_2}{COOH} + \frac{NH_2}{NH_2}CO = NH_3 + \frac{R\,NH.CO.NH_2}{COOH}$$

unter Bildung von Uramidosäuren, die bei Gegenwart von Mineralsäuren leicht in Hydantoine übergehen

$$\frac{R.NH\,CO\,NH_2}{COOH} = H_2O + \frac{R\,NH.CO\,NH}{CO\text{———}}$$

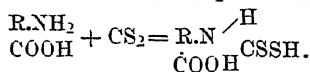
Uramidosäure Hydantoin

Außerdem gibt es noch eine ganze Reihe von Eingriffen, welche für die Umgestaltung von Aminosäuren zum Zwecke ihrer Trennung in Betracht kommen können.

So die Darstellung der Amide von Aminosäuren, die durch Einwirkung von Ammoniak auf die Ester unschwer erfolgt[2].

Weiters die Überführung von Aminosäuren in Karbaminosäuren nach Siegfried[3]:

$$\frac{R.NH_2}{COOH} + CO_2 = \underset{\displaystyle COOH}{R.N}\frac{H}{COOH}.$$

Wird z. B eine wässerige Lösung von Glykokoll unter Kühlung mit Kohlensäure gesättigt, sodann Kalkmilch zugegeben und mit Alkohol gefällt, so gelingt es, das Kalksalz der Glykokoll-Karbonsäure zu isolieren $\begin{matrix} CH_2.NH.COO \\ | \qquad\qquad | \\ COO\text{———}Ca \end{matrix}$. Das entsprechende Barytsalz ist in Wasser schwer löslich derart, daß es zur Abscheidung des Glykokolls dienen kann.

In ganz analoger Weise, wie die Addition der Kohlensäure CO_2 vermag sich die Addition des Schwefelkohlenstoffes CS_2 an Aminosäuren zu vollziehen[4])

$$\frac{R.NH_2}{COOH} + CS_2 = \underset{\displaystyle COOH}{R.N}\!\!\!\!\!\frac{\diagup H}{\quad CSSH}.$$

Durch Einleiten von Chlor in die Lösung eines Aminosäureesters erhält man ein labiles Öl vom Typus[5] $\begin{matrix} CH_2\,NCl_2 \\ COO.C_2H_5 \end{matrix}$.

---

1. F. Lippich, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1906, Bd 39, S. 2953, 1908, Bd. 41, S. 2953. 2974. — W. Weiland (Frankfurt a. M.), Biochem Zeitschr Bd. 38

2. E Konigs und B Mylo, Ber d deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 41, S. 4427. — P. Bergell und J. Feigl, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd 54, S. 258 und frühere Abhandlungen.

3) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 85. Ber d. deutsch. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 397. — H. Liebmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58, S. 84. — M. Siegfried und E. Schutt, ebenda 1912, Bd. 81, S. 160.

4. M. Siegfried und O. Weidenhaupt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd 70, S. 152.

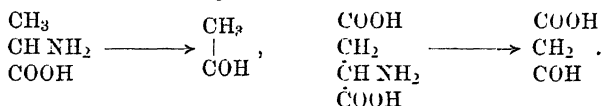
5 W. Traube und H Goeckel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1923, Bd. 56, S. 384.

Recht wichtig scheint mir ferner die Feststellung der Möglichkeit, Aminosäuren zu Aminoaldehyden bzw zu Aldehyden niedrigerer Fettsäuren umzuwandeln Der erstgenannte Vorgang wird, wie NEUBERG[1] gefunden hat, durch Reduktion der Ester mit Natriumamalgam erzielt

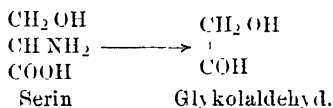
$$\begin{array}{l} R.NH_2 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R.NH_2 \\ | \\ COH \end{array} .$$

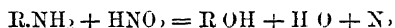
NEUBERG fand ferner, daß man Aminosäuren durch die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Eisensalzen als Katalysatoren zu den nächst niederen Aldehyden abbauen kann.

Löst man andererseits α-Aminosäuren in Natronlauge und läßt Natriumhypochloritlösung in der Wärme einwirken, so kommt es nach LANGHELD[2] zur Abspaltung von Kohlensäure und Ammoniak und zur Bildung des entsprechenden Aldehyds der nächst tieferen Reihe So wird z B. Alanin in Azetaldehyd, Asparaginsäure in den Halbaldehyd der Malonsäure übergeführt

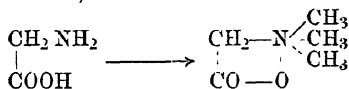
$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ COH \end{array} , \quad \begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ COH \end{array} .$$

Interessanterweise hat NEUBERG[3] einen Abbau ähnlicher Art durch die katalytische Einwirkung des Sonnenlichtes sowie auch des elektrischen Stromes erzielt·

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ COH \end{array}$$

Serin — Glykolaldehyd.

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß aliphatische Aminogruppen mit salpetriger Säure nach der Gleichung

$$R.NH_2 + HNO_2 = R.OH + H_2O + N_2$$

reagieren DONALD VAN SLYKE hat diese wichtige Reaktion, welche schon früher einer Methode zur Bestimmung von Aminogruppen zugrunde gelegt worden war (indem man den sich entwickelnden Stickstoff auffing und sein Volumen maß), neuerlich durchgearbeitet Er läßt die Stickstoffentwicklung in einem Apparate vor sich gehen, welcher außer reinem Stickoxyd kein anderes Gas enthält Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird das Stickoxyd durch alkalisches Permanganat absorbiert und der reine Stickstoff gemessen[4] Es hat sich herausgestellt, daß die Umsetzung bei den meisten hier in Betracht kommenden Aminosäuren quantitativ verläuft, weiteres darüber später.

Schließlich möge noch der von ENGELAND[5] im Marburger physiologischen Institute ausgeführte Versuch Erwähnung finden, die Aminogruppe der Aminosäuren durch Behandlung mit Jodmethyl maximal zu methylieren. Man gelangt so schließlich vom Glykokoll zum Betain,

$$\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2{-}N{\lt}\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix} \\ | \qquad\; | \\ CO{-}O \end{array}$$

[1]) C NEUBERG, Ber. d deutsch chem Ges 1908, Bd. 41, S. 956. — NEUBERG und E. KANSKY, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd 20, S. 450; vergl. auch E. FISCHER, Ber d. deutsch chem. Ges 1908, Bd. 41, S 1019.

[2]) A. LANGHELD. Ber. d deutsch. chem. Ges 1909. Bd. 42. S. 392.

[3]) C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr 1908, Bd. 13, S. 305; 1909, Bd. 17, S 270; 1909, Bd. 20, S. 531. — D. GANASSINI (Pavia), Giorn. Farm Chim 1912. Bd 61.

[4]) D. D. VAN SLYKE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 3170; 1911, Bd. 44, S. 1684

[5]) R ENGELAND, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 42, S. 2962.

und von den höheren Aminosäuren aus zu Homologen des letzteren, die durch ihre kristallisationsfähigen Aurate identifiziert werden können.

Auch die Pikrolonsäure-Verbindungen der Aminosäuren sind zur Charakterisierung derselben empfohlen worden[1]).

Nachdem wir uns über die chemische Eigenart der Aminosäuren im allgemeinen einigermaßen unterrichtet haben, können wir nunmehr daran gehen, die das Eiweißmolekül zusammensetzenden aliphatischen Aminosäuren Revue passieren zu lassen[2]).

Glykokoll

Das Glykokoll (Glyzin) ist schon zu Anfang des 19. Jahrhunderts aus dem Leim, der es in reichlichen Mengen enthält, gewonnen und seines süßen Geschmackes wegen als »Leimsüß« bezeichnet worden. Erst sehr viel später hat man seine allgemeine Verbreitung unter den Bausteinen der Proteine kennen gelernt. Seine Leichtlösigkeit war seiner Auffindung hinderlich. Der bei Einwirkung gasförmiger Salzsäure in absolutem Alkohol entstehende schön kristallisierende salzsaure Glykokollester $\begin{matrix} CH_2.NH_2\,HCl \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{matrix}$ eignet sich (neben dem Kupfersalze) zur Charakterisierung desselben.

d-Alanin.

Das d-Alanin tritt in echten Proteinen nur in geringer Menge auf. Sehr reichlich findet es sich dagegen im Fibroin und in der Spinnenseide.

α-Aminobuttersäure.

Das nächste Glied in der Reihe der normalen α-Aminosäuren, die α-Aminobuttersäure ist erst spät unter den Eiweißspaltungsprodukten aufgefunden worden. Sie wurde bei der Hydrolyse der Lupinensamenproteine[3]) und des Kaseins[4]) angetroffen. Auch stammt die bei der Hydrolyse von nitriertem Eiweiß aufgefundene α-Oxybuttersäure[5]) sicherlich aus dieser Quelle:

$$CH_3.CH_2.CH(NH_2).COOH \longrightarrow CH_3\,CH_2\,CH(OH).COOH.$$

Valin.

Das nächste Glied mit fünf Kohlenstoffen, das Valin oder die d-Aminovaleriansäure besitzt eine verzweigte Kette: $\begin{matrix} CH_3\;\;CH_3 \\ \diagdown\;\diagup \\ CH \\ | \\ CH\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$. Dasselbe wurde zuerst von E. Schulze in Keimlingen aufgefunden, scheint jedoch ein allgemein verbreiteter Bestandteil der Proteine zu sein.

l-Leuzin.

Das l-Leuzin $\begin{matrix} CH_3\;\;CH_3 \\ \diagdown\;\diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ gehört zu den am längsten bekannten Bestandteilen des Eiweißmoleküles. Viele Eiweißkörper bestehen zu etwa einem Fünftel, manche, wie das Globin und Edestin, angeblich gar zu

---

1) E. Abderhalden und A. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 78, S. 150. — P. A. Levene und D. D. van Slyke, Journ. biol. Chem. 1912. Bd. 12.

2) **Literatur über Aminosäuren:** E. Abderhalden, Allgemeine Technik und Isolierung der Monoaminosäuren. Abderhaldens Handb. d. Arbeitsm. Abt I, Teil 7, 1923, S. 1—31. — A. Weil, Besondere Methoden zum Nachweise der einzelnen Aminosäuren, ebenda S. 32—53. — E. Abderhalden, Aliphatische und isozyklische Aminosäuren. Oppenheimers Handb. I, 1924, S. 159—185. — A. Fodor, Nachweis, Bestimmung und Synthese der Monoaminosäuren, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsm. I, Teil 7, 1923, S. 89 ff.

3) E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 3. Aufl. 1914, S. 316.

4) F. W. Foreman, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56.

5) C. Th. Mörner (Stockholm), Zeitschr f. physiol. Chem. 1916, Bd. 98.

einem Drittel aus Leuzin. In ganz reinem Zustande kristalisiert das Leuzin in Gestalt feiner cholesterinähnlichen Blättchen. Im unreinen Zustande tritt es jedoch meist in Form von Kugeln mit konzentrischer Schichtung oder radiärer Streifung auf. Es sublimiert beim Erhitzen unter Auftreten eines Geruches nach Amylamin. Charakteristisch ist auch sein schwerlösliches Kupfersalz.

Isomere Leuzine

Mit dem Leuzin und Valin Mischkristalle bildend und nur schwer davon abtrennbar, ist das von FELIX EHRLICH in der Melassenschlempe aufgefundene Isoleuzin[1]

$$\begin{array}{c} CH_3 \quad C_2H_5 \\ \diagdown \; \diagup \\ CH \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array}$$

; demselben ist eine assymetrisch verzweigte Kette eigentümlich.

Daneben kommt aber auch normales Leuzin mit unverzweigter Kette $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH$ im Eiweißmoleküle vor. Es war dies bereits durch die Auffindung normaler Kapronsäure[2] bei der Reduktion von Leuzinfraktionen aus Eiweiß wahrscheinlich geworden. ABDERHALDEN[3] hat dann bei der Hydrolyse von Proteinen der Nervensubstanz tatsächlich normales Leuzin aufgefunden.

l-Serin

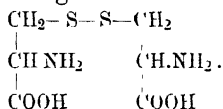
Das l-Serin

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{array}$$

ist von E. FISCHER und seinen Mitarbeitern als Spaltungsprodukt mehrerer Proteine, jedoch meist nur in geringer Menge aufgefunden worden. In größerer Menge ist es aus dem Seidenleim, sowie (von KOSSEL und DAKIN) aus einem Protamin gewonnen worden.

Zystin

Das in charakteristischen hexagonalen Täfelchen kristalisierende Zystin

$$\begin{array}{lcl} CH_2-S-S-CH_2 \\ | \qquad\qquad\quad | \\ CH.NH_2 \qquad CH.NH_2 . \\ | \qquad\qquad\quad | \\ COOH \qquad\; COOH \end{array}$$

ist schwer in Wasser löslich, daher ziemlich leicht zu gewinnen. Da es seinen Schwefel leicht in Form von Schwefelwasserstoff abspaltet, schwärzt sich seine alkalische Lösung beim Kochen in Gegenwart eines Bleisalzes. Auf dem Platinbleche erhitzt, verbrennt es mit bläulicher Flamme.

Zur quantitativen Bestimmung des Zystins auf kolorimetrischem Wege ist vorgeschlagen worden, dasselbe in alkalischer Lösung mit Kupfersulfat zu entschwefeln, das ausgeschiedene Kupfersulfid durch Schwefelsäure von beigemengtem Kupferoxyd zu befreien, dann in Salpetersäure zu lösen und schließlich das Kupfer nach Zusatz von Ammoniak auf Grund der Blaufärbung kolorimetrisch zu bestimmen[4].

Eine kolorimetrische Bestimmung des Zysteins ist auf die Rotfärbung basiert worden, die dasselbe, im Gegensatze zum Zystin, mit

---

[1] F. EHRLICH, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd. 37. — F. EHRLICH und A. WENDEL, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 8. — P. A. LEVENE und D. VAN SLYKE, Journ. of biol. Chem. 1909, Bd. 6.

[2] F. HECKEL, M. SAMEC (Labor. von ZD. SKRAUP, Wien), Monatsh. f. Chem. 1908, Bd. 29.

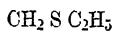
[3] E. ABDERHALDEN und A. WEIL (Halle), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 81, 1913, Bd. 88.

[4] E. HERZFELD (Zürich), Schweizer med. Wochenschr. 1922, Bd. 52, S. 411; Chem. Zentralbl. 1923, Bd. IV, S. 1076.

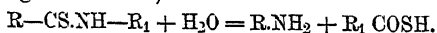
Nitroprussidnatrium gibt. Die Färbung wird durch Zusatz von Zyankalium beständig und gestattet dann den kolorimetrischen Vergleich mit einer aus Bordeauxrot und Methylenblau zusammengesetzten Standardlösung[1])

Die ältere Biochemikergeneration hat sich viel den Kopf darüber zerbrochen, in welcher Form denn der Schwefel im Eiweißmoleküle eigentlich steckt. Später schien die Frage dahin geklärt zu sein, daß eben aller Schwefel in Form des Zystins vorhanden sei. Dann ist das Problem wieder aufgerollt und die Existenz einer unbekannten Schwefelgruppe[2]) bzw. eines neuen S-haltigen Hydrolysenproduktes $C_5H_{11}O_2NS$ behauptet worden[3]). Andererseits hat man dem Zystin eine Ringstruktur

$$\begin{array}{l} H_2C—SH—SH—CH_2 \\ \quad | \qquad\quad | \qquad | \\ CH—NH—NH—CH \\ | \qquad\qquad\qquad | \\ COOH \qquad HOOC \end{array}$$

zugeschrieben. Ein mit dem kostbaren Rüstzeuge eines Spektrophotometers mit Quarzlinsen ausgestatteter englischer Forscher[4]) hat festgestellt, daß eine Zystinlösung einen Teil der im Sonnenlichte enthaltenen ultravioletten Strahlen absorbiert. Vielleicht hängt die Schutzwirkung der Haut gegenüber der Sonnenstrahlung damit zusammen. Ist doch die Keratinsubstanz der Epidermis durch einen hohen Zystingehalt ausgezeichnet.

Auch ein Äthylzystein $\begin{array}{l} CH_2\,S\,C_2H_5 \\ | \\ CH\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ soll isoliert worden sein, das auch nach erfolgter Reduktion weder alkalische Bleilösung schwärzt, noch die Nitroprussidreaktion gibt[5]).

Ein Molekül Zystin geht durch Reduktion leicht in zwei Moleküle Zystein über. Koaguliertes, nicht aber rohes Eiereiweiß, gibt die (an die Gegenwart einer freien SH-Gruppe geknüpfte) Nitroprussidreaktion. Man hat daraus auf die Existenz einer durch die Koagulation befreiten Sulfhydrylgruppe geschlossen[6]). vielleicht

$$R—CS.NH—R_1 + H_2O = R.NH_2 + R_1\,COSH.$$

Doch das sind geheimnisvolle Dinge, auf die ich noch im Zusammenhange mit der Gewebsatmung zurückkommen werde und in denen vielleicht ein Stück des alten Mysteriums von »lebenden« Eiweiß wieder zum Vorscheine kommt.

Wir wenden uns nunmehr den Dikarbonsäuren zu.

Asparaginsäure.

Die Asparaginsäure $\begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ COOH \end{array}$ verdankt es der Schwerlöslichkeit ihres in schönen blauen Nadeln kristallisierenden Kupfersalzes, welches leicht beim Kochen ihrer Lösungen mit Kupferoxyd entsteht, daß sie zu den seit langer Zeit bekannten Eiweißbestandteilen gehört. Durch Einwirkung salpetriger Säure geht sie, unter Austausch ihres Ammoniakrestes

---

1) E. Abderhalden und E. Wertheimer. Pflügers Arch. 1923, Bd 198, S 122.
2) L. J. Harris, Proc. Roy. Soc. B., Bd. 94, S. 441; Chem Zentralbl. 1923, Bd. IV, S. 6.
3) J. H. Mueller (Kolumbia Univ.), Journ. of biol Chem. 1913, Vol. 56, p. 159.
4) F. W. Ward (Cambridge), Biochem. J., Bd. 17, S. 898.
5) J. H. Mueller, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 56, p. 157; 1923, Vol. 57, p. 373.
6) L. J. Harris, Proc. Roy. Soc. B., 1923, Vol. 94, p. 426.

gegen ein Hydroxyl, in Apfelsäure $\begin{matrix}COOH\\CH_2\\CH.OH\\COOH\end{matrix}$ über Das Säureamid der Asparaginsäure, das **Asparagin** $\begin{matrix}COOH\\CH_2\\CH\,NH_2\\CO\,NH_2\end{matrix}$ ist im Pflanzenreiche sehr verbreitet und scheint beim Eiweißaufbau im Pflanzenorganismus eine wichtige Rolle zu spielen.

Glutaminsäure

Auch die **Glutaminsäure** $\begin{matrix}COOH\\CH_2\\CH_2\\CH\,NH_2\\COOH\end{matrix}$ war den älteren Eiweißchemikern bereits wohlbekannt. Auch sie gibt ein ziemlich schwerlösliches, schön kristallisierendes Kupfersalz. Sättigt man eine wäßrige Lösung derselben mit gasförmiger Salzsäure, so fällt das (in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche) Chlorhydrat aus und kann zur Abtrennung benutzt werden. Die Glutaminsäure gehört zu den wichtigsten Eiweißbestandteilen; viele Eiweißkörper enthalten davon 10% und darüber; manche Pflanzenproteine, wie das **Gliadin** aus Weizen, bestehen zu etwa 40% aus Glutaminsäure.

Bei der hydrolytischen Spaltung des Kaseins ist eine **Hydroxyglutaminsäure** $\begin{matrix}COOH\\CH_2\\CH\,OH\\CH.NH_2\\COOH\end{matrix}$ aufgefunden worden[1].

Vom **Glukosamin**, welches gewissermaßen den Übergang von den Aminosäuren zu den Kohlehydraten bildet, soll erst im Zusammenhang mit diesen letzteren die Rede sein.

Dagegen müssen wir uns noch mit zwei merkwürdigen Diaminosubstanzen beschäftigen, dem **Lysin** und dem **Arginin**[2].

Lysin

Das **Lysin** $CH_2(NH_2).CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH$ ist von DRECHSEL als Spaltungsprodukt des Kaseins, von E. SCHULZE als Bestandteile von Lupinenkeimlingen aufgefunden worden (wie denn überhaupt das Studium der Keimlinge sich für die physiologische Chemie als reiche Fundgrube erwiesen hat). Als allgemeiner Bestandteil der Proteine ist das Lysin von KOSSEL erkannt worden. Insbesondere in den »**Protaminen**« (s. u.) ist das Lysin in großen Mengen enthalten; eines derselben, das **Zyprinin** (welches aus Karpfensperma bereitet wird), besteht zu etwa einem Drittel daraus. Das Lysin weist, vermöge seiner zwei Ammoniakreste, einen ausgesprochen **basischen Charakter** auf; dementsprechend ist es durch **Phosphorwolframsäure** fällbar; es gibt mit **Platinchlorid** eine durch Alkohol fällbare Verbindung, sowie ein schwerlösliches **Pikrat**. Im Gegensatze zum Arginin und Histidin[3] ist das Lysin durch **Silbernitrat** unter Zusatz von Barytwasser nicht fällbar.

---

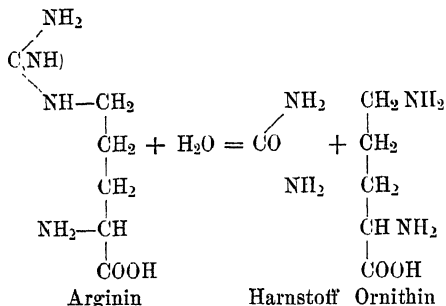
[1] DAKIN, Biochemical Journ. 1918, p. 12.

[2] H. STEUDEL, Isolierung, Bestimmung und Nachweis von Histidin, Lysin und Arginin; Synthese und Abbau von Hexonbasen. Abderhaldens Handb. d. Hexonbasen, Bd. 1, Teil 7, S. 210ff., 225ff.

[3] Man hat früher, als die Natur des Lysins, Arginins und Histidins noch nicht aufgeklärt war, diese drei Eiweißbruchstücke unter dem gegenwärtig bereits veralteten Sammelbegriffe der »**Hexonbasen**« zusammengefaßt.

Arginin.

Das Arginin ist von SCHULZE und STEIGER in etiolierten Keimlingen entdeckt, sodann von HEDIN einerseits, von KOSSEL und seinen Schülern andererseits als allgegenwärtiges Spaltungsprodukt der Proteine erkannt worden. In erheblichster Menge findet es sich in den Protaminen, die zum großen Teile daraus bestehen. Durch Kochen mit Barytwasser ebenso wie auch durch die Wirkung eines spezifisch wirksamen Fermentes, der »Arginase« wird das Arginin in seine beiden Komponenten Harnstoff und Ornithin (= α, δ-Aminovaleriansäure) gespalten

```
  NH2
 /
C(NH)
 \
  NH—CH2                 NH2    CH2 NH2
     |                  /       |
     CH2 + H2O =      CO     +  CH2
     |                  \       |
     CH2                 NH2    CH2
     |                          |
 NH2—CH                         CH NH2
     |                          |
     COOH                       COOH
   Arginin           Harnstoff  Ornithin
```

Andererseits ist es synthetisch aus Cyanamid und Ornithin gewonnen worden.

Die Lösung des stark basischen Arginins reagiert alkalisch und wird durch Phosphorwolframsäure gefällt.

Auf dem Prinzipe, daß der in Form von Harnstoff abspaltbare Arginin-N nur locker, der dem Ornithinradikale angehörige dagegen festgebunden ist, hat VAN SLYKE ein Bestimmungsverfahren basiert (vgl. 4. Vorlesung) Tatsächlich kann die Hälfte des Arginin-N durch 6stündiges Kochen mit 20%iger Natronlauge abgespalten werden[1]). Man hat auch vorgeschlagen, eine Bestimmung darauf zu basieren, daß nur »Arginase« (aus Hunde- oder Katzenleber bereitet), nicht aber Urease (harnstoffspaltendes Ferment) das Arginin zu spalten vermag. das zu analysierende Protein oder Organ wird mit konzentrierter HCl hydrolysiert, die Salzsäure vertrieben, und das Hydrolysat schwach alkalisch gemacht; sodann werden Parallelproben einerseits der Wirkung von Urease, andererseits dem kombinierten Eingriffe von Arginase und Urease unterworfen. Die Differenz der Ammoniakabspaltung gestattet einen Rückschluß auf die Argininmenge[2]).

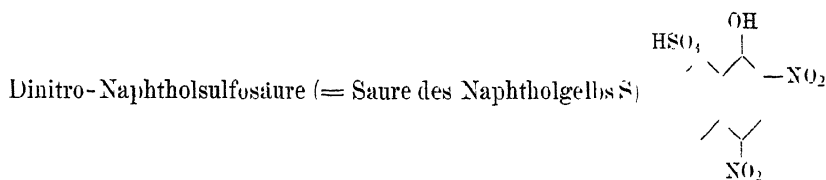
Die eingehendere Erforschung der physiologischen Bedeutung des Arginins ist sicherlich eine sehr wichtige Aufgabe. Es geht dies schon aus dem Umstande hervor, daß das Arginin wohl der allerkonstanteste Bestandteil der Proteine ist und tatsächlich in keinem Eiweißkörper vermißt wird. Bisher ist aber die Forschungsarbeit wesentlich dadurch gehemmt worden, daß die Darstellung dieser Base recht mühsam und kostspielig war. Da bedeutet dann wohl die neue, von dem um die Eiweißchemie hochverdienten Heidelberger Physiologen KOSSEL[3]) erfundene Flavian-

[1]) R. H. ADERS PLIMMER, Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 10, S 115. — G. E HOLM, Journ. Amer. Chem. Soc. 1920, Bd. 42.

[2]) B. C. P. JANSEN, Chem Weekblad. 1917, Bd. 10, Jahresber. f. Tierchem. Bd. 47, S. 202; vgl. auch. HUNTER and DAUPHINEE, Journ. of Physiol. 1924, Bd. 63, p. XXXIX.

[3]) A KOSSEL mit R. E. GROSS und R EBERHARDT, Sitzungsber d. Akad. d. Wiss., Heidelberg B. 1923; Abstr. Physiol. Congress, Edinburgh 1923; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 135, S. 167.

säuremethode einen sehr erfreulichen Fortschritt. Die Flaviansäure oder

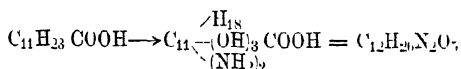
Dinitro-Naphtholsulfosäure (= Säure des Naphtholgelbs S) [Strukturformel: Naphthalinring mit OH, HSO_3, NO_2, NO_2]

fällt zwar viele organische Basen (auch das Histidin und Lysin), sowie das Guanidin. Die Argininverbindung ist aber durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser, besonders aber in der Lösung der Farbsäure selbst, ausgezeichnet. Will man Arginin darstellen, so geht man so vor, daß man etwa 1/4 kg des Proteins mit starker Schwefelsäure hydrolysiert, den größten Teil der Säure mit Baryt entfernt, sodann das Arginin mit einer starken, wässerigen Flaviansäurelösung ausfällt. Nach 3tägigem Stehen wird die abgeschiedene Kristallmasse abgesaugt. Sodann wird das flaviansaure Arginin in heißem, ammoniakhaltigem Wasser gelöst und die Flaviansäure durch Baryt beseitigt. Wird das Filtrat mit Schwefelsäure angesäuert und mit Tierkohle gekocht, so erhält man eine farblose Lösung von Argininsulfat, die dann in das leicht kristallisierende Karbonat übergeführt werden kann.

Die Bestimmung des Arginingehaltes eines Proteins erfolgt in der Weise, daß man nach erfolgter Säurehydrolyse bei schwachsaurer Reaktion das flaviansaure Arginin fällt, den Niederschlag auf einen Goochtiegel sammelt und schließlich kjeldahlisiert.

Außer den genannten wohlcharakterisierten Eiweißspaltungsprodukten sind noch zahlreiche andere Bruchstücke des Eiweißmoleküls beschrieben worden, die ihrer Konstitution und auch ihrer Existenz nach zweifelhaft sind und auf die wir nicht einzugehen brauchen.

Diamino-trioxydo-dekansäure

Am meisten Vertrauen unter denselben dürfte eine von EMIL FISCHER und ABDERHALDEN[1]) aus dem Kasein gewonnene Substanz verdienen, die vorläufig als Diaminotrioxydodekansäure bezeichnet worden ist, sonach als eine Fettsäure mit 12 Kohlenstoffatomen, welche 2 Aminogruppen und 3 Hydroxyle enthält

$$C_{11}H_{23}COOH \longrightarrow C_{11}\begin{cases}H_{18}\\(OH)_3\\(NH_2)_2\end{cases}COOH = C_{12}H_{26}N_2O_5$$

Doch ist ihre Konstitution noch keineswegs sichergestellt. Die Substanz ist aus Mutterlaugen des Rohtyrosins durch Fällung mit Phosphorwolframsäure in nicht unbeträchtlicher Ausbeute isoliert worden. Sie kristallisiert in leichten Blättchen, die meist zu Rosetten oder kugeligen Aggregaten angeordnet sind, und gibt, wie so viele andere Aminosäuren, ein in kaltem Wasser schwer lösliches Kupfersalz.

Synthese von Aminosäuren.

Aus dem Bedürfnisse, Methoden zur Trennung der Aminosäuren zu schaffen, erwuchs wiederum die Notwendigkeit, alle Bruchstücke des Eiweißmoleküls auf dem Wege der synthetischen Darstellung bequem zugänglich zu machen; dieselbe hat eine Anzahl der besten Chemiker dazu geführt, ihre Kräfte in den Dienst dieses Problems zu stellen. Ohne auf dieses Kapitel hier näher eingehen zu wollen, mag es genügen, in aller Kürze einige Beispiele für die schönen Erfolge anzuführen, die bereits erzielt worden sind und die sich auch auf die hierher gehörigen Substanzen von komplizierterer Zusammensetzung beziehen. Ich erwähne die Synthese des

[1]) E. FISCHER und E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 540.

Serins[1], diejenige des Lysins[2], die Synthese des Isoleuzins[3], auch das Ornithin ist bereits synthetisch zugänglich[4]) geworden, ebenso wie auch das Zystin[5]. Von den zyklischen Produkten soll später die Rede sein

Spaltung razemischer Aminosäuren in ihre Komponenten

Eine weitere Aufgabe erwuchs den Chemikern in der Spaltung der bei der Synthese erhaltenen razemischen Substanzen in ihre optisch aktiven Komponenten. Die mannigfaltigsten Hilfsmittel sind in Anwendung gebracht worden, um dieses schwierige Problem zu lösen. So wurde razemisches Leuzin durch Erhitzen mit konzentrierter Ameisensäure in die Formylverbindung übergeführt und diese durch fraktionierte Kristallisation des Bruzinsalzes in die beiden Komponenten aufgelöst Auch die merkwürdige Auswahl, welche niedere pflanzliche Organismen zwischen isomeren Verbindungen zu treffen pflegen und die bewirkt, daß sie die eine Komponente zerstören und assimilieren, die andere jedoch verschmähen, hat hier eine Nutzanwendung gefunden, indem man Aminosäuren der Einwirkung des Schimmelpilzes (Penicillium glaucum) überließ oder aber, indem man sie bei Gegenwart von Zucker mit Hefe vergor[6]).

Vergärung von Aminosäuren.

Nach FELIX EHRLICH[7]) werden die meisten razemischen Aminosäuren von gärender Hefe in der Art angegriffen, daß die in der Natur vorkommende Komponente zerstört wird, während ihr optischer Antipode fast unangegriffen bleibt. Allerdings gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel: so wird razemisches Tyrosin und Prolin, ebenso wie auch die Asparaginsäure symmetrisch abgebaut (vgl. auch Vorl. 5).

---

1) E. FISCHER und H LEUCHS, Ber d. deutsch chem. Ges. 1902, Bd. 35, S. 3787 — H. LEUCHS und W. GEIGER. ebenda 1906, Bd 39, S. 2644.

2) E. FISCHER und F. WEIGERT, Ber. d. deutsch. chem. Ges 1902, Bd. 35, S. 3772. — J. v. BRAUN, ebenda 1909, Bd. 42, S 839.

3) W BRASCH und E FRIEDMANN. Hofmeisters Beitr 1908, Bd 11, S. 376.

4) E. FISCHER, Ber d. deutsch chem Ges 1901, Bd. 34, S. 454. — S P L SORENSEN, Zeitschr. f. physiol Chem. 1905, Bd 44, S. 448

5) E. ERLENMEYER jun, Ber d deutsch. chem Ges. 1903, Bd 36, S 2720 — E. FISCHER und K RASKE, ebenda 1908, Bd 41, S 893

6) F. EHRLICH, Biochem Zeitschr 1906, Bd 1 — Methoden zur biologischen Spaltung razemischer Aminosäuren durch lebende Organismen. Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth 1923, Bd 1, Teil 7, S 191—203.

7) F. EHRLICH Biochem Zeitschr. 1915. Bd 63 und zahlreiche ältere Publikationen.

III. Vorlesung.

Zyklische Bausteine des Eiweißmoleküles.

Tyrosin.

Unter den zyklischen Bausteinen des Eiweißmolekules[1], kann das Tyrosin $OH(C_6H_4)—CH_2.CH(NH_2).COOH$ zweifellos den Vorrang der »Anziennität« für sich in Anspruch nehmen, insofern es bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von LIEBIG entdeckt worden ist. Es verdankt seinen Namen dem Vorkommen in altem Käse (τυρός). Es ist sehr schwerlöslich und kristallisiert leicht in charakteristischen Büscheln länglicher Nadeln. Wo und wie immer Eiweißkörper aufgespalten werden mögen, ob durch Säurehydrolyse, verdauende Fermente oder durch Bakterienwirkung, stets kommen neben den unvermeidlichen Kugeln des Leuzins auch die Nadelbüschel des Tyrosins zum Vorschein. Das Tyrosin kann in bequemer Weise durch die Millonsche Reaktion erkannt werden. Auch gibt es eine schöne Xanthoproteinreaktion. Nach Art der Phenole gibt das Tyrosin auch eine Farbenreaktion mit Eisenchlorid. Nach PIRIA stellt man dieselbe in der Weise an, daß man das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure löst, mit Wasser verdünnt, mit Baryumkarbonat neutralisiert und filtriert; das Filtrat gibt mit Eisenchlorid eine schöne Violettfärbung. Charakteristisch für das Tyrosin ist auch sein Vermögen, durch die Wirkung oxydativer Fermente, der »Tyrosinasen«, in dunkel gefärbte Pigmente, die »Melanine«, überzugehen. Angesichts der großen biologischen Wichtigkeit der zyklischen Komplexe im Eiweißmolekül ist viel Mühe auf die Ermittelung des Gehaltes der Proteine an diesen verwandt worden.

Wir wollen zunächst die Tyrosinbestimmungsmethoden defilieren lassen.

A. Gravimetrisches Verfahren. Alle älteren Angaben über den Tyrosingehalt von Proteinen beruhten in Ermangelung besserer Methoden auf der Fiktion, als ob das an sich, wie bekannt, schwerlösliche Tyrosin wirklich aus Eiweißhydrolysaten quantitativ auskristallisieren würde. Es ist vielfach amüsant und lehrreich zugleich, zu verfolgen, eine wie große Rolle die »Philosophie des Als Ob« auch in der Biochemie gespielt hat. Tatsächlich sind es nur seltene Ausnahmefälle, wo eine derartige quantitative Abscheidung wirklich gelingt, z. B. bei dem besonders tyrosinreichen, einfacher konstituierten Seiden-Fibroin und auch dann und wann sonst bei besonders sorgfältiger Arbeit. Die große Mehrzahl der vorliegenden gravimetrischen Bestimmungen sind (wie ABDERHALDEN[2]), OSBORNE und FOLIN mit Recht hervorgehoben haben) sicherlich kaum mit der nötigen Sorgfalt ausgeführt worden und an sich nur als Minimalwerte brauchbar.

---

1) **Literatur über zyklische Komplexe im Eiweißmoleküle:** A. FODOR, Nachweis, Bestimmung und Synthese der Monoaminosäuren. Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1923, I. Teil, Bd. 7, S 140—165, 179—191.

2) E. ABDERHALDEN u D. FUCHS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 83, S. 473 u. Bd. 85, S. 190

B. Kolorimetrisches Verfahren von Folin und Denis. Vor mehr als einem Jahrzehnte haben O. Folin und W. Denis[1]) ein kolorimetrisches Verfahren zur Ermittlung des Tyrosingehaltes von Proteinen mitgeteilt. Dasselbe beruht auf der schönen Farbenreaktion, welche das Tyrosin, ebenso wie andere Phenolderivate, mit einem (aus Natriumwolframat, Phosphormolybdänsäure und Phosphorsäure bereiteten) Reagens gibt. Die Methode lieferte auffallend hohe Zahlen, welche in fast allen Fällen die gravimetrischen Werte sehr erheblich, oft um ein Vielfaches überragten. Ich habe zunächst [gemeinsam mit W. Fleischmann[2])] die Methode an reinen Tyrosinlösungen überprüft; es ergab sich [in Übereinstimmung mit Gortner und Holm[3])], daß die durch das Folinsche Phenolreagens entwickelte Färbungsintensität keineswegs eine lineare Funktion des reagierenden Materials darstellt. Jener Konzentrationsbereich, wo überhaupt von einer annähernden Proportionalität zwischen Konzentration und Färbungsintensität die Rede sein kann, ist ziemlich eng gezogen. Oberhalb einer bestimmten Konzentration bleibt die Reaktion einfach stecken. Wir haben uns aber weiter davon überzeugt, daß das Folinsche Phenolreagens blaue Farbenreaktionen mit Reduktionsmitteln der verschiedensten Art gibt, so mit Schwefelwasserstoff, Zinnchlorür, Formaldehyd, und es liegt auf der Hand, daß es kaum möglich ist, in einem so komplizierten Gemenge, wie es eine Eiweißhydrolysenflüssigkeit nun einmal ist, das Wirksamwerden reduktiver Faktoren von vornherein auszuschließen. Es ergab sich aber weiterhin noch die recht bedenkliche Tatsache, daß beim andauernden Eindampfen der Lösungen irgendeine sekundäre Zersetzung sich vollzieht, wobei der auf Tyrosin bezogene kolorimetrische Wert eine erhebliche Zunahme erfährt. Wir sind daher zu einer Ablehnung der Methode gelangt. Wir befinden uns dabei in Übereinstimmung mit anderen Autoren.

C. Kolorimetrisches Verfahren von Folin und Looney[4]) Dasselbe stellt eine Verbesserung obigen Verfahrens dar, welche es tatsächlich gestattet, Tyrosin neben Tryptophan in reinen Lösungen dieser Substanzen mit sehr großer Genauigkeit zu bestimmen. Dasselbe beruht darauf, daß das Tryptophan mit Quecksilbersulfat in saurer Lösung gefällt wird. Im Filtrate wird sodann das Tyrosin mit Hilfe der blauen Phosphormolybdänsäure-Reaktion mit großer Genauigkeit bestimmt. Die genannten Autoren haben nun diesen Vorgang auch auf durch Baryt gewonnene Proteinhydrolysate übertragen und wir hatten auf die Methode große Hoffnungen gesetzt. Meine gemeinsam mit Warkany[5]) ausgeführten Untersuchungen haben uns aber enttäuscht. Trotz peinlichster Befolgung der Originalvorschriften ist es uns nicht gelungen, übereinstimmende und einheitliche Resultate zu erzielen. Angesichts der Empfindlichkeit der Methode gegenüber vielen Faktoren erscheint es ja nicht ganz ausgeschlossen, daß irgendein uns unbekannt gebliebener Faktor oder eine nicht feststellbare Verschiedenheit der recht komplizierten Reagenzienbereitung die Unstimmigkeiten ergeben hat. Ebenso wie beim Verfahren von Folin und Denis ergab sich aber auch hier ein scharfer Abfall der erzielten Farbwerte mit zunehmender Konzentration. Wir zum mindesten vermochten über die sich hier ergebenden Schwierigkeiten nicht hinwegzukommen.

---

[1]) O. Folin und W. Denis, Journ. of biol Chem 1912, Bd. 12, S. 239 und 249.
[2]) O. Fürth und W. Fleischmann, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S 139.
[3]) R. A. Gortner und G. E Holm, Journ. of the amer. Chem Soc. 1920, Bd. 42, S. 1678.
[4]) O. Folin und J. M. Looney, Journ. of biol. Chem. 1922, Bd. 51, S. 421.
[5]) O. Fürth, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 259.

D. Bromadditionsverfahren. Wie MILLAR seinerzeit festgestellt hat, vermag ein Molekül Tyrosin in salzsaurer Lösung 2 Bromatome zu addieren. Die Bromaddition kann bequem und genau in der Weise festgestellt werden, daß eine salzsaure Tyrosinlösung mit KBr, sodann mit n/30 $NaBrO_3$ versetzt wird. Daß dabei nach der Gleichung

$$NaBrO_3 + 5KBr + 6HCl = NaCl + 5KCl + 3Br_2 + 3H_2O$$

in Freiheit gesetzte Brom wird schnell an das Tyrosin addiert. Der Bromüberschuß wird schließlich festgestellt, indem KJ hinzugefügt und das durch Brom in Freiheit gesetzte Jod in üblicher Weise mit Hilfe von Thiosulfat und Stärkekleister titriert wird. Der Umschlag ist sehr scharf und das Verfahren in reinen Tyrosinlösungen sehr genau.

Es ergab sich uns nun die Frage, ob diese Methode nicht auch auf tyrosinhaltige Eiweißhydrolysate sinngemäße Anwendung finden könne. Von brombindenden Substanzen finden sich, soweit wir bisher wissen, außer dem Tyrosin, noch das Tryptophan und das Histidin [PLIMMER und EAVES[1])]. Nun geht aber einerseits aus meinen [mit F. LIEBEN[2])] ausgeführten Arbeiten), andererseits aber aus GORTNERS Untersuchungen mit voller Sicherheit hervor, daß das Tryptophan die Säurehydrolyse nicht überdauert, sondern quantitativ als ein dunkles Kondensationsprodukt, die Melanoidinsäure, ausfällt. Das stark basische Histidin jedoch ist durch Phosphorwolframsäure fällbar. Es erschien uns daher von vornherein vielversprechend, nach erfolgter Säurehydrolyse und Fällung mit PWS in dem wasserhellen, von Tryptophan und Histidin freien Filtrate das Tyrosin auf dem Wege der Bromaddition zu bestimmen. Weitere ausgedehnte Untersuchungen [gemeinsam mit W. FLEISCHMANN (l. c.), J. WARKANY (l. c.) und A. FISCHER[3])] haben nun ergeben, daß auch das Bromadditionsverfahren, so ansprechend dasselbe wegen der Sauberkeit des Verfahrens und der großen Schärfe der Ablesungen auch sein mag, dennoch irreführend ist. Bei einer Reihe von Eiweißkörpern arbeitet dasselbe offenbar tatsächlich richtig (s. u. Millon-Kolorimetrie). Bei einer Reihe anderer Eiweißkörper enthalten aber die (mit PWS vorbehandelten) Eiweißhydrolysate außer dem Tyrosin noch andere brombindende Bestandteile unbekannter Art, die bisher in keiner Weise beseitigt werden konnten. Dieselben brauchen nicht einmal im Proteinmoleküle vorgebildet zu sein. Sie könnten etwa auch beim Zerfalle anderer Komplexe [z. B. des Tryptophans oder Zystins[4])] entstehen und würden dann eben dort fehlen, wo, wie etwa beim Seidenfibroin, derartige Komplexe fehlen. Das Bromadditionsverfahren ist sonach nicht direkt für die Tyrosinbestimmung verwertbar und kann nur dort, wo ein brauchbares Verfahren, wie die Millon-Kolorimetrie (s. u.) und die Bromaddition übereinstimmende Werte ergeben, zur Unterstützung der ersteren dienen.

E. Diazoverfahren. Unter den Bruchstücken des Eiweißmoleküls sind, soweit bisher bekannt, nur deren zwei, das Histidin und das Tyrosin befähigt, beim Diazotierungsversuche gefärbte Verbindungen zu liefern. Es erschien also der Versuch immerhin berechtigt, nach Beseitigung des Histidins aus den Eiweißhydrolysaten durch Phosphorwolframsäure den Tyrosin-

---

[1]) R. A. ADERS, PLIMMER und E. C. EAVES, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 7, S. 297.
[2]) O. FÜRTH und F. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 116, S. 224.
[3]) O. FÜRTH und A. FISCHER, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S. 1.
[4]) R. H. ADERS, PLIMMER, H. PHILIPPS und T. SCHIMAMURA, Biochem. Journ. 1924, Vol 18, p. 313 und 322

gehalt im Filtrate mit Hilfe der Diazoreaktion kolorimetrisch abzuschatzen. HANKE und KOSSLER[1]) waren der Meinung, daß je ein Molekül Tyrosin je ein Molekul Diazobenzolsulfosäure $C_6H_4<{N=N-OH \atop SO_2.OH}$ addiere. So einfach liegt die Sache durchaus nicht. In meinem Laboratorium haben sich W. FLEISCHMANN und J. GUDEMANN[2]) uber die Mengenverhältnisse orientiert, in denen Tyrosin und Diazoreagens miteinander in Beziehung treten. Es wurde dabei ein Vorgang eingehalten, ganz analog demjenigen, der in KOSSELS Laboratorium zur Titration des Histidins mit Diazobenzolsulfosäure eingeschlagen worden war. Als Indikator diente technisches K-Salz oder H-Salz (amidonaphtholdisulfosaures Natron). Die Diazolösung wurde unter Kühlung aus einer Burette in die sodaalkalische Tyrosinlösung zufließen gelassen. Ein Überschuß wurde sogleich an der schön violetten Färbung des Indikators erkannt. Es ergab sich, daß die Färbungsintensität der Reaktion mit Zunahme der relativen Menge der reagierenden Diazolösung stetig zunimmt und erst dann ihr Maximum erreicht, wenn auf 1 Molekül Tyrosin etwa je 6 Mol. Diazobenzolsulfosäure verbraucht worden sind. Trotzdem unterliegt es keinem Zweifel, daß ein von HANKE und KÖSSLER ausgearbeitetes Mikroverfahren die Möglichkeit bietet, auf diesem Wege die Konzentration reiner Tyrosinlösungen recht genau zu bestimmen In Eiweißhydrolysaten dagegen spießt sich die Sache; die Gegenwart von manchen Aminosäuren erweist sich störend. Bei Zusatz von salzsaurem Hydroxylamin schlägt die rote Farbe in blaurot um und die letztere Färbung soll nach KÖSSLER und HANKE dem Gehalte an Tyrosin proportional sein. Es wäre sicherlich sehr zu begrüßen, wenn es den Bemühungen der verdienstvollen amerikanischen Forscher gelingen wurde, die sich hier ergebenden Schwierigkeiten zu überwinden. Vorderhand sind dieselben allerdings noch so groß, daß man das Diazoverfahren, insoweit es sich um Eiweißhydrolysate handelt, nur als ein ziemlich rohes, unkontrollierbaren Störungen unterworfenes Schätzungsverfahren bezeichnen muß.

F. Millon-Verfahren. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß es bisher zwar sehr wohl möglich war, den Tyrosingehalt chemisch reiner Tyrosinlösungen zu bestimmen. Für die Ermittlung des Tyrosingehaltes von Proteinen hat keine der bisher geübten Methoden, weder die Gravimetrie noch die Bromaddition, weder die Farbenreaktion mit Phosphormolybdänsäure noch die Diazoreaktion auch nur annähernd einwandfreie und zuverlässige Resultate ergeben. Die für den Tyrosingehalt verschiedener Proteine angegebenen Zahlenwerte zeigten daher ungeheure Divergenzen[3]).

Da mußte sich denn unsere Aufmerksamkeit der Millonschen Reaktion zuwenden, welche, als eine Reaktion der Phenolgruppe, immerhin den Vorzug einer gewissen Spezifizität für sich in Anspruch nehmen darf.

Das Verdienst, zuerst ein kolorimetrisches Verfahren auf Grund dieses Prinzips versucht zu haben, gebührt M. Weiss[4]) in Wien. Dasselbe ist allerdings nur ein ungenaues Schätzungsverfahren und hat vor allem den Nachteil, daß man die Hydrolysate sehr stark verdünnen muß (etwa auf

---

[1]) M. D. HANKE and K. K. KÖSSLER, Journ. of biol. Chem. 1922, Bd. 50, S. 237 u. 271.
[2]) O. FÜRTH, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 259.
[3]) Derselbe, ebenda, S. 272.
[4]) M. WEISS, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 97, S. 170.

$^2/_{1000}$ % Tyrosin). Sonst fällt die schwerlösliche rote Tyrosinquecksilberverbindung aus und die Kolorimetrie wird unmöglich.

Die Schwierigkeit, daß Millon-Proben beim Erwärmen stets Niederschlagsbildungen liefern, kann nach Pierre Thomas[1] dadurch umgangen werden, daß man die Reaktion, statt schnell durch Erwärmen, sich langsam bei Zimmertemperatur entwickeln läßt. Jedoch erscheint die erste Vorbedingung einer Millon-Kolorimetrie, nämlich die restlose Beseitigung aller durch das Reagens direkt aus den Hydrolysaten fällbarer Eiweißspaltungsprodukte, durch die Methodik nicht ausreichend gewährleistet. Insbesondere erscheint eine Vorfällung mit Merkurinitrat (ebenso wie auch mit Merkurisulfat) aus dem Grunde untunlich, weil diese Reagentien den Ablauf der Millonschen Reaktion ihrerseits in undefinierbarer Weise katalysierend beeinflussen. Auch ein Überschuß an Mineralsäure erscheint für den Ablauf der Reaktion nicht ganz gleichgültig.

Wir haben zunächst (O. FÜRTH und A. FISCHER) durch Versuche an reinen Tyrosinlösungen uns die Überzeugung verschafft, daß die Millonsche Reaktion, wenn man dieselbe unter ganz bestimmten Bedingungen bei Zimmertemperatur sich abspielen läßt, tatsächlich die Möglichkeit eröffnet, die Konzentration von Tyrosinlösungen mit einer für physiologische Zwecke genügenden Genauigkeit zu ermitteln.

Handelt es sich aber um Eiweißhydrolysate, so wird die Beseitigung von störenden Beimengungen am zweckmäßigsten in der Weise bewerkstelligt, daß man das schwefelsaure Hydrolysat mit Phosphorwolframsäure ausfällt. Dann aber handelt es sich darum, den Überschuß von Phosphorwolframsäure sozusagen im Guten loszuwerden. In der üblichen Weise mit Hilfe von Ätzbaryt gelingt das nun nicht; dabei sind Tyrosinverluste unvermeidlich. Dagegen gelingt es vortrefflich, den Überschuß der PWS mit Chininsulfatlösung, den Chininüberschuß mit Natronlauge oder Ammoniak zu beseitigen. Man erhält so klare, wasserhelle Flüssigkeiten, in denen man den Tyrosingehalt ohne weiteres durch Millon-Kolorimetrie unter Anwendung einer 0,1%igen Tyrosinlösung in 5%iger Schwefelsäure als Standard ermitteln kann.

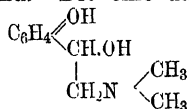
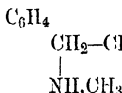
Es ist so als Tyrosingehalt ermittelt worden für das

	Millon-Kolorimetrie-verfahren	Bromadditions-verfahren
Kasein	6,8 6,8 6,6%	6,8 6,9%
Fibrin	4,4 4,8%	4,9%
Hämoglobin	2,8%	2,5 2,7%
Edestin	4,3 4,3%	4,9%
Fibroin	10—11%	9,4—10%

Schon früher hatten für das (durch seinen Tyrosinreichtum und durch das Fehlen gewisser störender Komponenten ausgezeichnete) Seiden-Fibroin vier auf grundverschiedenen Prinzipien basierenden Methoden übereinstimmende Werte ergeben:

Gravimetrische Bestimmung	10,5%
Folin-Denisbestimmung	11,0%
Bromadditionsbestimmung	11,0%
Diazokolorimetriebestimmung	10,0%

[1]) P. THOMAS. Bull. de la Soc. de Chimie biol. 1921, Bd. 3, Nr. 5; Ann. Inst. Pasteur 1922, Bd. 36, S. 253.

Ich möchte es nicht unterlassen, Ihre Aufmerksamkeit auf zwei im Pflanzenreiche vorkommende Substanzen hinzulenken, die als Verwandte des Tyrosins zu betrachten sind. Die eine davon ist das in Malzkeimlingen enthaltene Hordenin: $C_6H_4 \begin{cases} OH \\ CH.OH \\ \quad | \\ CH_2N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases} \end{cases}$. Nebenbei bemerkt finden die ersteren in der kinderärztlichen Praxis, insbesondere bei Nährschäden, vielfach Anwendung. Das andere ist das Surinamin, der wirksame Bestandteil der als Wurmmittel benutzten Rinde von Geoffraya surinamensis; dasselbe ist als Methyltyrosin $\begin{matrix} OH \\ C_6H_4 \\ CH_2-CH-COOH \\ \quad | \\ NH.CH_3 \end{matrix}$ erkannt worden[1].

Phenylalanin.

Phenylalanin.

Gewissermaßen als jüngerer Vetter des Tyrosins kann das Phenylalanin $C_6H_6-CH_2.CH(NH)_2\ COOH$ gelten, welches von E. SCHULZE und BARBIERI in den Lupinenkeimlingen aufgefunden worden ist. Es ist in mäßiger Menge in den Eiweißkörpern sehr allgemein verbreitet, die meisten derselben enthalten einige Prozente davon. Da dem Phenylalanin die Hydroxylgruppe fehlt, gibt es weder die Millonsche, noch die Piriasche, noch die Tyrosinasen-Reaktion.

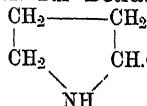
Es ist auf verschiedenem Wege gelungen, das Phenylalanin synthetisch darzustellen. Recht elegant ist ein Weg, der vom Glyzinanhydrid $CH_2 \begin{matrix} NH-CO \\ \\ CO-NH \end{matrix} CH_2$ ausgeht, das nach EMIL FISCHER vom Glykokollester-Chlorhydrat aus leicht zugänglich ist Das Glyzinanhydrid wird mit Benzaldehyd zu $C_6H_5.CH = C \begin{matrix} NH-CO \\ CO-NH \end{matrix} C = CH.C_6H_5$ kondensiert und daraus durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor das Phenylalanin $C_6H_5-CH_2-CH.NH_2-COOH$ abgespalten.

In ganz analoger Weise kann man, wenn man den Benzaldehyd durch Anisaldehyd $C_6H_4 \begin{cases} OCH_3 \\ COH \end{cases}$ ersetzt, zum Tyrosin, wenn man ihn aber durch Vanillin ersetzt, zum Dioxyphenylanin $C_6H_4 \begin{cases} OH \\ OH \\ CH_2\ CH\ NH_2)COOH \end{cases}$ gelangen, das, wie wir später hören werden, als eine der Vorstufen melanotischer Pigmente von besonderer Bedeutung ist.

Prolin.

Wir gehen nunmehr in der Betrachtung der im Eiweißmoleküle enthaltenen zyklischen Komplexe weiter und kommen zur Betrachtung des

Prolin und Oxyprolin.

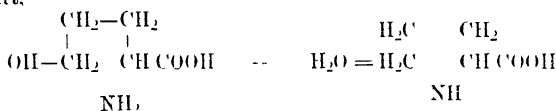
Prolins oder der α-Pyrrolidinkarbonsäure $\begin{matrix} CH_2 & - & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 & & CH.COOH \\ & \diagdown NH \diagup & \end{matrix}$ und

[1] E. WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol Chem. 1919, Bd. 105.

des **Oxyprolins** oder der **Oxypyrrolidinkarbonsäure** $C_5H_9NO_3$[1]. Beide sind von EMIL FISCHER bei der Eiweißhydrolyse aufgefunden worden. Die Synthese des Prolins ist auf verschiedenen Wegen gelungen[2]; auch das schwierige Proplem der Spaltung des razemischen Prolins in seine beiden optisch-aktiven Komponenten ist bereits gelost[3].

Es liegt der Gedanke an die Möglichkeit nahe, es könne im Eiweißmoleküle neben dem Ringsysteme der Pyrrolidinkarbonsäure auch ein solches der **Pyrrolidinkarbonsäure** $\begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CO \diagdown \quad \diagup CH\,COOH \\ NH \end{matrix}$ vorkommen, das jedoch bei der Hydrolyse nicht als solches, sondern als Glutaminsaure in Erscheinung tritt[4].

Da die **Glutaminsäure** durch Einwirkung von Alkohol und gasförmige Salzsäure leicht in den Ester der Pyrrolidonkarbonsäure übergeht, diese letztere aber unschwer zu Prolin reduziert werden kann, ergibt sich ein bequemer Weg, um von der Glutaminsäure zum Prolin zu gelangen[5].

Andererseits hat eine Beobachtung von SÖRENSEN[6], derzufolge beim Eindampfen von **σ-Amino-δ-oxyvaleriansäure** mit starker Salzsäure Prolin auftritt,

$$\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ | \quad\quad | \\ OH-CH_2 \quad CH\,COOH \\ \\ NH_2 \end{matrix} \;-\; H_2O = \begin{matrix} H_2C \quad CH_2 \\ H_2C \quad CH\,COOH \\ NH \end{matrix}$$

die Möglichkeit beleuchtet, daß das Prolin im Eiweißmolekül nicht primär vorhanden sei, vielmehr aus Oxyaminovaleriansaure entsteht.

Da man aber das Prolin nicht nur bei der Alkalihydrolyse, sondern auch unter den Verdauungsprodukten der Eiweißkörper aufgefunden hat, erscheint es als **primäres** Eiweißspaltungsprodukt sichergestellt[7].

Histidin.

Unter den zyklischen Komplexen des Eiweißmolekuls findet sich ferner Histidin das **Histidin**[8] $CH \begin{matrix} \diagup NH-CH \\ \quad\quad \| \\ \diagdown N---C \end{matrix} \diagdown CH_2-CH(NH_2)-COOH$, das von KOSSEL um die Mitte der 90er Jahre gelegentlich seiner Protaminstudien entdeckt worden ist. Die Konstitution dieser basischen Substanz war lange Zeit

1) **Literatur über Oxyprolin:** A. FODOR, Abderhaldens Handb d Arbeitsmeth. 1923, Bd. I, Teil 7, S. 907—914.

2) R. WILLSTADTER, Ber. d. deutsch. chem Ges. 1900, Bd. 33, S. 1160. — S L. SÖRENSEN und A. C ANDERSEN, Zeitschr. f. physiol. Cem 1908, Bd 56, S 236. — E. FISCHER und G. ZEMPLÉN, Ber d deutsch chem. Ges 1909, Bd 42, S. 1022.

3) E FISCHER und H. ZEMPLÉN. Ber. d deutsch chem Ges. 1909, Bd. 42, S 2989.

4) E. ABDERHALDEN und K KAUTSCH, Zeitschr. f. physiol Chem. 1910, Bd. 64, S. 447 und 1910, Bd. 68, S. 487

5) E FISCHER und R BOHNER, Ber d deutsch chem. Ges. 1911, Bd. 44, S. 1332.

6) S P L. SÖRENSEN, Zeitschr. f physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S 448.

7) E. FISCHER und R. BÖHNER, Zeitschr f. physiol Chem 1910, Bd. 65, S. 118. — E. FISCHER und S. LONDON, ebenda 1911, Bd 73. — E. ABDERHALDEN und K. KAUTZSCH, ebenda 1912, Bd. 78.

8) **Literatur über Histidin:** H STEUDEL, Isolierung, Bestimmung und Nachweis des Histidins ... Synthese und Abbau der Hexonbasen. — Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. I, Teil 7, S. 210ff., 225ff.

strittig. Nachdem aber SIGMUND FRÄNKEL[1]) das Darstellungsverfahren des Histidins wesentlich verbessert hatte (— es wird aus dem salzsauren Gemenge der hydrolytischen Eiweißspaltungsprodukte direkt mit alkoholischer Sublimatlösung niedergeschlagen —) und die Base bequemer zugänglich geworden war, ist, insbesondere dank den Bemühungen von KNOOP und WINDAUS[2]) in Freiburg i. B. sowie von PAULY die Konstitution vollständig aufgeklärt worden, und unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß wir es mit einer β-Imidazol-α-aminopropionsäure zu tun haben.

Das Histidin ist in Wasser leicht löslich. Sein Chlorhydrat kristallisiert schön. Die Lösung wird von Phosphorwolframsäure, ebenso wie auch von Pikrolonsäure[3]) gefällt. Silbernitrat gibt bei vorsichtigem Zusatze von Barytwasser eine Fällung.

Das Histidin gibt nach PAULY mit Diazobenzolsulfosäure $C_6H_4{<}{}^{N=N\,OH}_{SO_3H}$ in sodaalkalischer Lösung eine schöne Diazoreaktion. Auch das Tyrosin gibt eine ähnliche Farbenreaktion. Schüttelt man jedoch vor Anstellung der Reaktion mit Benzoylchlorid und Soda, so wird die Hydroxylygruppe »gedeckt« derart, daß die Reaktion nicht mehr auftreten kann. Beim Histidin dagegen bleibt die Reaktion erhalten[4]).

Um bei Anwesenheit von Tyrosin Histidin mittelst der Diazoreaktion mikrochemisch nachweisen zu können, wird mit Salpetersäure erwärmt, wobei das Tyrosin in Nitrotyrosin übergeführt wird. Ein weiterer positiver Ausfall der Diazoreaktion beweist dann die Anwesenheit von Histidin[5]).

WEISS und SSOBOLEW[6]) haben im Wiener physiologischen Institut gefunden, daß die von PAULY zum Nachweise des Histidins angegebene Farbenreaktion mit Diazobenzolsulfosäure unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen für die kolorimetrische Bestimmung derselben verwertet werden kann. Einer solchen wird zweckmäßigerweise die Abtrennung des Histidins von anderen, eine ähnliche Reaktion gebenden Substanzen (wie Tyrosin) und störenden Beimengungen nach den Prinzipien des Kosselschen Darstellungsverfahrens (Fällung als Silberverbindung mit Baryt) vorausgehen. Als Reagens dient ein frisch bereitetes Gemenge einer salzsauren Sulfanilsäurelösung mit Natriumnitrit (ähnlich wie es bei Anstellung der Diazoreaktion im Harne zur Anwendung gelangt). $1\frac{1}{2}$ ccm desselben werden mit 10 ccm der zu prüfenden, entsprechend verdünnten Flüssigkeit gemengt, sodann werden 3 ccm einer 10 proz. Natriumkarbonatlösung hinzugefügt. Die eintretende Rotfärbung wird in bezug auf ihre

---

[1]) S. FRÄNKEL (Physiol.-chem. Institut Straßburg), Monatsh f. Chem. 1904, Bd. 24, S. 229.

[2]) F. KNOOP und A. WINDAUS, Hofmeisters Beitr 1909, Bd. 7, S. 144. — A. WINDAUS und F. KNOOP, ebenda 1906, Bd. 8, S. 407. — F. KNOOP, ebenda 1907, Bd. 10, S. 111. — A. PAULY, Zeitschr. f physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 508. — S. FRÄNKEL, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 156.

[3]) Die Pikrolonsäure ist ein Pyrazolonderivat, in dem die Stammverbindung

```
CH—CH2
|    |
N    CO
 \  /
  NH
```

an drei Stellen durch die Nitro-, Methyl- und Nitrophenylgruppe substituiert erscheint.

[4]) K. INOUYE (Labor. von KOSSEL), Zeitschr. f. physiol Chem. 1913, Bd. 83.

[5]) H. BRUNSWICK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 127, S. 263.

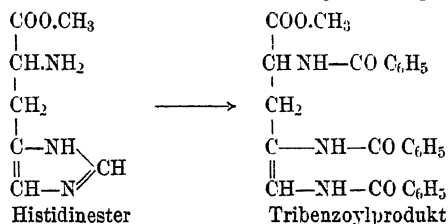
[6]) M. WEISS und N. SSOBOLEW (Chem. Abt. d. Wiener physiol. Instituts), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 58, S. 119.

Intensität mit einer entsprechend behandelten Lösung von salzsaurem Histidin 1 : 10000 ($1^1/_2$ ccm Reagens + 10 ccm Histidinlösung + 3 ccm Na_2CO_3 10%) verglichen. Durch serienweise angestellte Verdünnungsversuche der zu prüfenden Flussigkeit wird jener Verdünnungsgrad ermittelt, bei dem die Probe und die Testflüssigkeit (Histidinchlorid 1 · 10000) dieselbe Färbungsintensität aufweisen. Zur Feststellung der Endreaktion kann ein DUBOSQUEsches Kolorimeter benutzt werden.

KOSSLER und HANKE[1]) haben auf demselben Prinzip eine, wie es scheint, brauchbare *kolorimetrische Mikromethode* gegründet. LAUTENSCHLÄGER[2]) in KOSSELS Laboratorium versuchte, den Azofarbstoff titrimetrisch zu bestimmen, entweder *direkt* mit Hilfe von technischem K- oder H-Salz als Indikator, oder indirekt: es wird eine sodaalkalische Lösung von Diazobenzolsulfosäure (oder *Diazobenzolarsinsaure*) im Überschuß zugesetzt, dann wird mit HCl angesäuert, der Farbstoff durch *Reduktion* mit einem Überschuß von *Titantrichlorid* entfärbt. Den Überschuß des Titanosalzes bestimmt man dann mit n/10 Eisenoxydsalzlösung unter Anwendung von Rhodansalz als Indikator. Der Bestimmung des Histidins in Proteinen muß die Hydrolyse derselben und die Trennung des Histidins vom Tyrosin und anderen störenden Beimengungen vorangehen, sei es Fällung des Histidins mit *Silberbaryt* nach KOSSEL oder mit *Quecksilberchlorid* oder doch zum mindesten mit *Phosphorwolframsäure*. LAUTENSCHLAGER findet so z. B. im Seiin nur $^1/_2$ %, im Kasein $3^1/_2$ %, im Hamoglobin $10^1/_2$ %. Doch sind die in bezug auf die Anwendung dieser Methode gesammelten Erfahrungen noch allzu spärlich, um ein abschließendes Urteil zu gestatten

Da das *Verfahren zur Gewinnung des Histidins* aus dem an dieser Base besonders reichen *roten Blutkörperchen* letzterer Zeit verbessert worden ist[3]), steht zu hoffen, daß das Studium dieser hochinteressanten Substanz jetzt schneller fortschreiten werde.

Schließlich möchte ich noch die merkwürdige Tatsache erwahnen, daß der Imidazolring des Histidins durch *Benzoylierung* aufspaltbar ist[4]):

```
COO.CH3                      COO.CH3
|                            |
CH.NH2                       CH NH—CO C6H5
|                            |
CH2          ——————>         CH2
|                            |
C—NH\                        C——NH—CO C6H5
||   >CH                     ||
CH—N/                        CH—NH—CO C6H5
Histidinester                Tribenzoylprodukt
```

Tryptophan.

Wir gelangen nunmehr zur Besprechung des *Tryptophans*, welches den eigentlichen »chromogenen Komplex« des Eiweißmoleküls darstellt. Die Existenz eines solchen ist längst aus verschiedenen, den Eiweißkörpern

Tryptophan

---

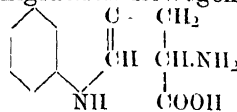
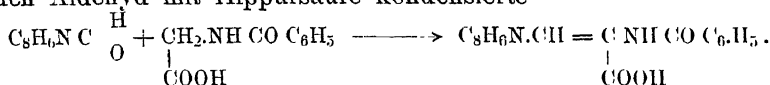
[1]) M. T HANKE und K. K KÖSSLER (Chicago), Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 43, p. 527, 543.

[2]) C. A. LAUTENSCHLÄGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd 102, S. 232

[3]) M. H. JONES, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol 33, p. 429 — M. T HANKE und K. K KÖSSLER, ebenda 1920, Bd. 43. — S. DEMJANOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 122, S. 93.

[4]) A. KOSSEL und EDELBACHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, Bd. 93, S. 396.

eigentümlichen Farbenreaktionen erschlossen worden. Die Reindarstellung des Komplexes im kristallisierten Zustande ist jedoch erst HOPKINS und COLE gelungen, und zwar auf Grund der Beobachtung, daß derselbe durch Quecksilbersulfat aus schwefelsaurer Lösung niedergeschlagen werden kann.

In der Deutung dieser Verbindung ist man nach mannigfachen Irrwegen zu der Formel einer l-Indolaminopropionsäure (Benzolring mit C – CH_2, ‖ CH, NH; $CH.NH_2$, COOH) gelangt. Die größten Verdienste bei dieser Feststellung hat sich der kürzlich verstorbene ALEXANDER ELLINGER in Königsberg erworben, der die Reihe seiner einschlägigen wichtigen Untersuchungen durch die elegante Synthese eines dl-Tryptophans gekrönt hat[1]). Vom Indolaldehyd ausgehend, wurde die aliphatische Seitenkette in der Weise ergänzt, daß man den Aldehyd mit Hippursäure kondensierte

$$C_8H_6N\,C{\overset{H}{\underset{O}{}}} + \underset{COOH}{CH_2}.NH\,CO\,C_6H_5 \longrightarrow C_8H_6N.CH = \underset{COOH}{C}\,NH\,CO\,C_6H_5\,.$$

Dieses Produkt wurde durch Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung unter Absprengung der Benzoylgruppe in Idolalanin oder Tryptophan $C_8H_6N{-}CH_2{-}\underset{COOH}{CH}.NH_2$ übergeführt.

Von Farbenreaktionen des Tryptophans haben wir eine genügende Auswahl: Neben der Reaktion von ADAMKIEWICZ mit Schwefelsäure und Eiessig und der verbesserten Form derselben, der Hopkins-Coleschen Glyoxylsäurereaktion, die altbekannte Violettfärbung mit Chlor- und Bromwasser, welche ein tryptisches Verdauungsgemisch annimmt. Ferner verursacht das Tryptophan eine Purpurfärbung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes Es ist dies eine Reaktion des darin enthaltenen Pyrrolkomplexes, ebenso wie dies auch bei der Farbenreaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd $C_6H_4{<}^{N(CH_3)_2}_{COH}$ [2]) und anderen aromatischen Amiden der Fall ist. Ferner gibt Formaldehyd[3]) bei Gegenwart von Schwefelsäure eine charakteristische Reaktion mit Proteiden, welche an dieselbe Gruppe geknüpft ist.

Ältere Methoden der Tryptophanbestimmung. Angesichts der längst erkannten großen biologischen Bedeutung des Indolkomplexes im Eiweißmoleküle hat es nicht an Versuchen gefehlt, denselben quantitativ zu bestimmen. Da das Tryptophan bei der Säurehydrolyse völlig zerstört wird, kommt diese nicht in Betracht, vielmehr versuchte man, das Tryptophan, wenn überhaupt, durch mildere Eingriffe, nämlich durch tryptische Verdauung oder durch Alkalihydrolyse aus dem Verbande des Eiweißmoleküls herauszuschälen.

---

[1]) A. ELLINGER und C. FLAMMAND, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1907, Bd 40, S. 3029 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd 55, S. 8 Vgl. auch die neue Tryptophansynthese aus Indolaldehyd und Hydantoin: MAJIMA und KOTAKE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1922, Bd. 55. S. 3359.

[2]) E RHODE, (Klinik Fr Müller, München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 161.

[3]) O. ROSENHEIM, Biochem. Journ. 1906, Vol. 1, p. 233. — H. D. DAKIN, Journ. of biol Chem 1906, Vol. 2, p. 289. — S. F. ACREE, Amer. chem. Journ. 1907, Vol. 37, S. 604.

So haben LEVENE und ROUILLER[1]) das tryptische Verdauungsgemenge mit $HgSO_4$ in saurer Lösung gefällt, nach Zerlegung des Niederschlages mit H_2S Amylalkohol, sodann Bromwasser von bekanntem Gehalte hinzugefügt, bis die zunächst auftretende Purpurfärbung wieder verschwunden war.

Eine von FASAL[2]) im Laboratorium von S. FRANKEL ausgearbeitete Methode beruht auf der Glyoxylsäurereaktion des Tryptophans. Die trockene Eiweißsubstanz in Pulverform wurde mit Glyoxylsäurelösung und konz. H_2SO_4 versetzt. Die Farbenreaktion wurde kolorimetrisch mit einer Serie verschieden konzentrierter Tryptophanlösungen verglichen. Es resultierte oft ein unreiner braunroter Farbenton, der einen genauen Farbenvergleich unmöglich machte, es wurde versucht, die Resultate durch Anwendung eines grünen Farbenfilters zu verbessern.

HERZFELD[3]) in Zürich arbeitete an trypsinverdauten Proteinen, seine Methode basierte auf der schönen Blaufärbung, welche Tryptophanlösungen mit p-Dimethylaminobenzaldehyd geben. SANDERS und MAY[4]) unterwarfen das tryptische Verdauungsgemisch der Fäulnis. Dabei geht zum mindesten ein Teil des Tryptophans unter Verlust seiner Seitenkette in Indol über. Dieses wurde mit einem Dampfstrome abdestilliert und im Destillate mit Hilfe der Nitrosoindolreaktion kolorimetrisch bestimmt. Schließlich hat ANNIE HOMER[5]) Eiweiß durch dauernde Einwirkung von heißem Barytwasser hydrolysiert, das abgespaltene Tryptophan mit Merkurisulfat und H_2SO_4 gefällt, den Niederschlag mit H_2S zerlegt, Polypeptide mit Phosphorwolframsäure beseitigt und schließlich im Filtrate das Bromadditionsvermögen bestimmt.

Keine der angeführten älteren Methoden vermag auch nur den bescheidensten Anforderungen, welche an eine Bestimmungsmethode gestellt werden müssen, zu genügen.

Das Voisenet-Verfahren. Ich bin nun, gemeinsam mit meinen Mitarbeitern E. NOBEL[6]) F. LIEBEN[7]) und Z. DISCHE[8]) darangegangen, ein Bestimmungsverfahren des proteingebundenen Tryptophans auszuarbeiten.

Als Basis des Verfahrens wählten wir eine vor zwei Jahrzehnten von VOISENET angegebene Farbenreaktion der Proteine, nämlich eine prächtige Violettfärbung, welche eintritt, wenn man eine Eiweißsubstanz in wässeriger Lösung oder Suspension mit sehr schwach nitrithaltiger Salzsäure in Gegenwart einer Spur von Formaldehyd versetzt. Wir fanden nun, daß diese Reaktion in streng spezifischer Weise an die Tryptophangruppe des Eiweißmoleküls geknüpft ist. Die Reaktion wurde nun methodisch durchgearbeitet: in bezug auf Empfindlichkeit, zeitlichen Ablauf, Verdünnungsgrad, Formol-, Nitrit- und Salzsäurezusatz, den Einfluß störender Faktoren und in bezug auf das Absorptionsverhältnis bei spektrophotometrischer Beobachtung. Der Ablauf der Reaktion erwies sich bei genauer Beobachtung gewisser Bedingungen als ein derartig regelmäßiger, daß tatsächlich ein Bestimmungsverfahren auf dieses Prinzip gegründet

---

1) P. A. LEVENE und C. A. ROUILLER, Journ. of biol. Chem. 1906, Vol. 2, p. 43.
2) H. FASAL, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 392, 1913, Bd. 45, S. 88.
3) E. HERZFELD, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56, S. 256.
4) J. A. SANDERS und C. A. MAY, Biochem. Bulletin 1913, Vol. 2, p. 373.
5) A. HOMER, Journ. of biol. Chem. 1915, Vol. 22, p. 369.
6) O. FÜRTH und E. NOBEL, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 109, S. 103.
7) O. FÜRTH und F. LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 109, S. 124.
8) O. FÜRTH und Z. DISCHE, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 275.

werden konnte. Durch den Vergleich mit der Farbenreaktion einer 0,1 %igen Standardlösung von reinem Tryptophan kann der Gehalt einer Flüssigkeit an Tryptophan mit Hilfe des Dubosq-Kolorimeters ermittelt werden. Man geht in der Art vor, daß 2 ccm der Flüssigkeit mit einem Tropfen 2 %iger Formaldehydlösung und mit etwa 15 ccm konz. reiner Salzsäure gemischt werden. Erst nach etwa 10 Min. fugt man 10 bis 12 Tropfen, evtl. auch mehr, einer halbpromilligen Natriumnitritlösung hinzu, mischt und füllt mit konz. HCl auf 20 ccm auf. Schon nach kurzer Zeit hat die Intensitat der eingetretenen Violettfärbung ihr Maximum erreicht und kann mit derjenigen einer in ganz analoger Weise aus einer einpromilligen Tryptophanlösung berechneten Standardlösung kolorimetrisch verglichen werden. Die Anwendung ganz aus Glas angefertigter Tröge ist unerläßlich.

Die Bestimmung freien Tryptophans nach diesem Vorgange unterliegt gar keinen Schwierigkeiten. Man kann jedoch auch gebundenes Tryptophan bestimmen, ohne daß eine vorausgegangene Abspaltung desselben aus dem Verbande des Eiweißmoleküls erforderlich wäre. Nur erfordert die Bestimmung dann die Einhaltung gewisser Vorsichten, deren Ermittelung zeitraubende Versuche vorausgesetzt hat. Für die konsequente Durchführung derselben bin ich meinem Mitarbeiter Dr. Dische zu besonderem Danke verpflichtet. Es hat sich ergeben, daß die Loslösung des Tryptophans aus seinem Molekularverbande, sei es durch langdauernde Alkalihydrolyse, sei es durch weitgehende tryptische Verdauung ein Absinken des kolorimetrischen Voisenet-Titers bewirkt. Darunter verstehen wir die relative Intensität der Färbung, gemessen an der Färbung einer Tryptophanstandardlösung unter genau gleichen Bedingungen.

Die Zertrümmerung des Eiweißmoleküls in große Bruchstücke, wie sie sich etwa bei der peptischen Verdauung vollzieht, bewirkt kein derartiges Absinken des kolorimetrischen Titers. Dasselbe ist offenbar nicht in erster Linie durch eine Zerstörung des Tryptophans bedingt. Das Tryptophan ist auch gegenüber langdauernder tryptischer Verdauung und Alkalihydrolyse recht widerstandsfähig und bei beiden besteht die Tendenz der Einstellung des kolorimetrischen Titers auf ein bestimmtes Niveau.

Das Absinken des kolorimetrischen Titers unter den vorerwähnten Bedingungen ist offenbar in erster Linie durch eine eigenartige physikalisch-chemische Erscheinung bedingt, die wir als »Wasserfehler« zu bezeichnen pflegen. Die absolute Intensität der Voisenet-Färbung hängt bei einer Lösung von freiem Tryptophan in hohem Grade von der Konzentration der angewandten Salzsäure ab, während das im Verbande des Eiweißmoleküls befindliche Tryptophan in weiten Grenzen diesbezüglich von der Konzentration der angewandten Salzsäure unabhängig ist. Wird daher in Unkenntnis dieses Umstandes eine Eiweißlösung mit einer Standardlösung von freiem Tryptophan verglichen, so drückt der »Wasserfehler« die Intensität der Voisenet-Färbung in der Standardprobe stärker herab als in der Proteinprobe, was die Überschätzung des Tryptophangehaltes dieser letzteren zur Folge haben muß.

Zur Vermeidung dieses Wasserfehlers empfiehlt es sich, bei der Tryptophanbestimmung in Proteinen sich keiner Standardlösung von freiem Tryptophan zu bedienen, vielmehr die Lösung eines Eiweißkörpers von bekanntem Tryptophangehalt als Standardlösung zu verwenden. Wir haben als solche das Kasein nach Hammarsten (dessen Tryptophangehalt

mit 1,7 % veranschlagt wird) in einer 5 %igen Lösung in KOH 30 % verwendet. Die zu untersuchenden Eiweißkörper wurden direkt in solcher Lauge bei Zimmertemperatur und nur wenn nötig, durch kurzdauerndes Erwärmen zu einer Konzentration von 5 % gelöst

So wurde z. B. in Fibrin und dem (durch Fibrinverdauung daraus entstehenden Wittepepton 3½—4 % Tryptophan gefunden, im Serumglobulin 3,1 %, im Serumalbumin dagegen nur 1,2 %, im Edestin 1,7 %, im Ovalbumin 1,8 %, in Gelatine 0.

Man hat verschiedene Varianten empfohlen LUSCHER[1]) empfiehlt den Ersatz des Formaldehyds durch Benzaldehyd; KOMM und BOHRINGER[2]) ersetzen die Salzsäure durch Schwefelsäure und lassen das Natriumnitrit ganz weg (die Wirkung des letzteren ist eine schwach oxydative; es kann auch durch einen Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd vertreten werden). In Anlehnung an HERZFELD arbeiten MAY und ROSE[3]) sowie HOLM und GREENBANK[4]) mit Dimethylaminobenzaldehyd. Auch das Vanillin ist kürzlich zu gleichen Zwecken empfohlen worden[5]). Es bedarf weiterer Erfahrungen, um festzustellen, ob diese Modifikationen irgendeinen besonderen Vorteil bieten.

Auf einem ganz anderen Prinzip beruht das Verfahren von FOLIN und LOONEY: Barythydrolyse, Fällung mit Quecksilbersulfat, Kolorimetrie mit Hilfe des früher erwähnten phosphormolybdänsäurehaltigen Phenolreagens. Auch das Tryptophan gibt eine Blaufärbung. Ebensowenig wie beim Tyrosin scheint sich das Verfahren für Eiweißhydrolysate zu eignen. Denn auch hier besteht keine einfache Proportionalität zwischen der Konzentration des reagierenden Substrats und der entwickelten Farbenintensität und überdies enthalten (wie GORTNER und HOLM gezeigt haben) Eiweißhydrolysate anscheinend, außer dem Tyrosin und Tryptophan, noch andere Bestandteile, die mit dem Phenolreagens blaue Färbungen geben. Wir sind daher zu einer Ablehnung des Vorganges gelangt.

Es wäre dringend erwünscht, die Kolorimetrie durch andere, womöglich gravimetrische Methoden zu kontrollieren. Doch bleibt dies der Zukunft überlassen.

Darstellung des Tryptophan. Die Darstellung des Tryptophans ist recht schwierig, kostspielig und mühsam, derart, daß die Substanz, trotzdem sie doch in recht großen Mengen im Eiweißmoleküle eingeschlossen ist, auch heute noch zu den Kostbarkeiten zählt Der Grund, daß dem so ist, liegt vor allem darin, daß das Tryptophan nicht, wie alle anderen Aminosäuren, durch eine energische Säurehydrolyse aus dem Eiweißmoleküle abgespalten werden kann. Wird es doch bei einem derartigen Vorgange völlig zerstört und in ein schwarzes Kondensationsprodukt (»Melanoidin«) umgewandelt. Will man also des Tryptophans habhaft werden, so bleibt nichts anderes übrig, als dasselbe durch Alkalihydrolyse, oder besser noch durch langdauernde Trypsinverdauung, so gut es eben gehen mag, aus dem Eiweißmoleküle herauszuschälen und sodann

---

1) E. LUSCHER. Biochem. Journ. 1922. Vol 16, p. 556.

2) E KOMM und E. BOHRINGER (Dresden), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 24, S. 287, 1924, Bd. 144, S 74.

3) C. E. MAY und E. R. ROSE, Journ of biol Chem. 1922, Vol. 54, p. 213.

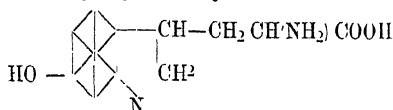
4) G. E. HOLM und G. R. GREENBANK, Journ. of the Amer. Chem. Soc. 1923, Vol. 45, p. 1788, vgl. auch BREESE JONES, GERSDORF und MOLLER, Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 62. p. 183.

5) IDA KRAUS (Hull Labor. Chicago), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 157.

nach dem Vorgange von HOPKINS und COLE mit Merkurisulfat in schwefelsaurer Lösung auszufällen. Das beste Ausgangsmaterial ist das Kasein Es empfiehlt sich, dasselbe in einer Natriumazetat-Puffermischung zu verdauen ($p_h = 8 \cdot 1$, sauer gegen Phenolphthalein, alkalisch gegen Kresolrot), sodann das Tryptophan mit Merkurisulfat aus stark schwefelsaurer Lösung (7%) auszufällen, wobei das Tyrosin größtenteils in Lösung bleibt[1]). Man kann etwa nach Zerlegung des Niederschlages mit H_2S das Tryptophan (nach DAKIN) mit Butylalkohol extrahieren. Oder man zerlegt den Quecksilberniederschlag mit Salzsäure, entfernt den Säureüberschuß mit Bleioxyd, das Blei mit Schwefelwasserstoff, die Salzsäurereste mit Silberkarbonat und bringt schließlich das Tryptophan zur Kristallisation[2]).

Melanoidine. Interessante Aufschlüsse haben die neuen Methoden der Tryptophanbestimmung in bezug auf die Bildung der sogenannten Melanoidine gewährt (Humine nach GORTNER[3]), der bei der Säurehydrolyse von Proteinen auftretenden dunkelgefärbten Kondensationsprodukte Dieselben sind im wesentlichen als Umwandlungsprodukte des Tryptophans anzusehen Die Reaktion von Voisenet kann sozusagen als Vorstufe der Melanoidinbildung gelten, insofern auch, wenn man nicht, wie es bei dieser Reaktion geschieht, einen Aldehyd in Kombination mit einem oxydativen Faktor zusetzt, diese Faktoren spontan bei der Hydrolyse auftreten Es entstehen intermediäre leicht lösliche, violette Reaktionsprodukte, die sich schließlich als schwer lösliche »Melanoidine« abscheiden; FURTH und LIEBEN[4])

Oxydihydroindolylalanin. ABDERHALDEN hatte seinerzeit bei der Tryptophandarstellung ein Nebenprodukt erhalten daß er als »Oxytryptophan« bezeichnet hatte. Neuerdings[5]) vermutet er, es handle sich bei dieser in tetragonalen Doppelpyramiden gut kristallisierenden Substanz vielleicht um ein Oxydihydroindolylalanin

```
       /\|/\——CH—CH2 CH(NH2) COOH
      |  |   |   |
HO —  \/|\/   CH2
            \ /
             N
```

Die Substanz gibt einen positiven MILLON und eine Reaktion nach EHRLICH sowie die Xanthoproteinreaktion, aber weder die Bromfärbung noch aber die Reaktion nach ADAMKIEWICZ.

---

1) H. ONSLOW, Biochem Journ. 1921, Vol. 15, p. 383. 392.
2) M. STEGELMANN, Beitr. z Physiol. 1922, Bd 2, S. 5. — Ronas Ber. Bd. 12, S 19.
3) ROSS AIKEN GORTNER und Mitarb, Zahlr. Arb. im Journ of the Amer. Chem. Soc. 1917—1924.
4) O. FURTH und F LIEBEN, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 116, S. 227 Siehe dort die Literatur!
5) E. ABDERHALDEN und H. SICKEL, Zeitschr f physiol. Chem 1924, Bd 138, S. 108

IV. Vorlesung.

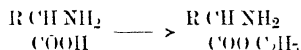
Hydrolytische Eiweißspaltung.

Charakterisierung und Gruppierung der Eiweißstoffe. Einführung fremder Komplexe in Proteine.

Emil Fischers Estermethode

Die Versuche, das Eiweißproblem dadurch zu vereinfachen, daß man Proteinsubstanzen durch die Einwirkung hydrolytischer Agentien in ihre Bruchstücke zerlegte, sind fast so alt, wie die physiologische Chemie selbst. Dieselben hatten auch bereits dazu geführt, eine Anzahl der Bestandteile, aus denen sich das Eiweißmolekül mosaikartig zusammensetzt, kennen zu lernen, als EMIL FISCHER daran ging, seine Meisterhand an dem Probleme der Eiweißhydrolyse zu erproben.

EMIL FISCHERS »Estermethode« beruht auf dem Gedanken, das durch Säurehydrolyse von Proteinsubstanzen entstehende Gemenge von Aminosäuren durch Salzsäure in alkoholischer Lösung zu verestern:

$$\begin{matrix} R \cdot CH \cdot NH_2 \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} R \cdot CH \cdot NH_2 \\ COO \cdot C_2H_5 \end{matrix}$$

und die Ester durch fraktionierte Destillation im Vakuum voneinander zu trennen. Da zunächst die salzsauren Verbindungen der Ester $\begin{matrix} R \cdot CH \cdot NH_2HCl \\ COO \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ entstehen, müssen die Ester selbst erst freigemacht und abgetrennt werden, was durch Zusatz von Natronlauge und Kaliumkarbonat und Ausschütteln mit Äther geschieht, bevor man an ihre Trennung durch Vakuumdestillation herangehen kann.

Wer sich über die Einzelheiten des Vorganges orientieren will, sei auf das Studium von Artikeln verwiesen, in denen ABDERHALDEN[1], E. FISCHERS langjähriger Mitarbeiter, seinen reichen Erfahrungsschatz auf diesem Gebiete niedergelegt hat.

Welchen Fortschritt die Estermethode bedeutet, wird vielleicht nur derjenige voll ermessen können, der sich noch selbst im alten Stile bemüht hat, Eiweißspaltungsprodukte zu isolieren, und Gelegenheit hatte, die gänzliche Unzulänglichkeit der älteren Methoden durch praktische Erfahrung kennen zu lernen.

Daß die Estermethode technisch unschwierig ist, soll nicht behauptet werden. Auch setzt sie Laboratoriumsmittel voraus, die durchaus nicht allenthalben zugänglich sind, insbesondere aber ist ihr Gelingen an eine vervollkommnete Technik der Vakuumdestillation bei sehr niedrigem Drucke gebunden. Mit Hilfe einer elektrisch betriebenen Geryk-vakuumpumpe gelingt es, wenn die sich entwickelnden Dämpfe in den Vorlagen durch Kühlung mit fester Kohlensäure und Äther oder mit flüssiger Luft sogleich kondensiert werden, sehr schnell, den Druck auf einen Bruchteil eines Millimeters herabzudrücken[2]). KRAFFT und seine Schule haben gezeigt, daß eine Herabsetzung des Druckes von 15 Milli-

---

1) E. FISCHER und HARRIES, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1902, Bd. 35, S. 2158.

2) E. ABDERHALDEN, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 1, S. 347—396 und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 470—498.

metern auf das sogenannte Kathodenvakuum bei manchen Verbindungen eine gewaltige Erniedrigung des Siedepunktes um etwa 70—100° bewirken kann. Was dies für so leicht zersetzliche Substanzen, wie es die Aminosäureester sind, zu bedeuten hat, liegt auf der Hand.

Mit Hilfe der Estermethode sind nicht alle Bestandteile des Eiweißmolekules abtrennbar Die Isolierung des Lysins und Arginins, des Glukosamins, sowie vieler zyklischer Komplexe, wie des Tyrosins, Histidins, Oxyprolins und Tryptophans erfordert eine besondere Technik Dieselbe ist jedoch gerade für manche dieser Verbindungen zu einem hohen Grade von Vollkommenheit gediehen. Es gilt dies insbesondere für die von KOSSEL und KUTSCHER vortrefflich ausgearbeiteten Methoden zur Trennung und Isolierung der Diaminosäuren [1]).

Es gibt wohl wenige Gebiete der biologischen Wissenschaften, wo sich die Fülle der im Laufe weniger Jahre geleisteten Arbeit in imposanterer Weise offenbart, als auf dem Gebiete der Eiweißhydrolyse. Bedenkt man, welche Summe mühevoller Arbeit jede einzelne derartige auf Ausbeute abzielende Analyse bedeutet, und überblickt man dann weiter die Tabellen, welche die Resultate zusammenfassen, sowie die langen Zahlenkolonnen, die sich auf die Mehrzahl der bisher in größerer Menge zugänglichen Eiweißkörper beziehen, so bekommt man Respekt vor dem, was naturwissenschaftliche Arbeit in unserem vielgescholtenen Jahrhunderte fertig zu bringen vermag [2])

Beispiele von Analysen.

Einige, dem Lehrbuch ABDERHALDENS [3]) entnommene Analysentabellen mögen Ihnen einen Begriff von der Art der gewonnenen Resultate gewähren

	Eieralbumin	Kaseinogen	Globin aus Oxyhämoglobin	Gliadin aus Weizen
Glykokoll	—	—	—	—
Alanin	3 0	0.9	4 2	2 5
Serin	—	0.23	0.6	0.1
Zystin	0 3	0.06	0 3	0 45
Valin	1.0	1.0	—	0.3
Leuzinfraktion	7 0	10 5	29.0	6 0
Phenylalanin	4 5	3.2	4.2	2.6
Tyrosin	1 0	4 5	1.0	2.4
Histidin	—	2 6	11 0	1 7
Lysin	2 0	5.8	4.3	—
Arginin	2.0	4.8	5.4	3 4
Asparaginsäure	1 5	1 2	4 4	1.2
Glutaminsäure	9.0	11.0	1.7	37.0
Prolin	2.5	3.1	2.3	2 4
Oxyprolin	—	0.25	1 0	—
Tryptophan	vorh.	1 5	roh	1.0
Ammoniak	—	—	—	5.1
	33.8	50 64	69 4	66.15

[1]) Vgl. den Artikel von STEUDEL in A. Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 188

[2]) Vgl. die Zusammenstellung der Resultate über quantitative Eiweißhydrolyse: ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chem, 2. Aufl, 1909, S. 233—244. — SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 1, S. 278. — COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl., 1911. — Vgl. insbesondere auch die zahlreichen Arbeiten von OSBORNE und seinen Mitarbeitern in den Jahrgängen des Americ. Journ. of Physiol. (über Hydrolyse von Pflanzenproteinen) sowie die Untersuchungen von ABDERHALDEN und seinen Schülern über die Zusammensetzung und den Abbau der Seidenarten in den Bänden der Zeitschr f. physiol. Chem.

[3]) ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol. Chem. III. Aufl. 1914, S. 400.

Leistungsfähigkeit der Estermethode

Fragen wir uns nunmehr, welche Grenzen der Leistungsfähigkeit der Estermethode vorläufig gesteckt sind.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Summe der bei einer Eiweißhydrolyse isolierten Spaltungsprodukte gegenuber dem Ausgangsmateriale stets ein Defizit aufweist, das bei vielen Analysen 50% und mehr ausmacht. Skraup[1]) hat sich nun die Frage vorgelegt, ob dieses Defizit im wesentlichen von der Existenz bisher unbekannter Eiweißspaltungsprodukte herrühre oder aber durch die Unvollkommenheit der angewandten Methoden bedingt sei. Es wurden daher die Rückstände, die bei der Ätherextraktion der Aminosäureester zurückgeblieben waren, immer wieder mit Salzsäure hydrolysiert und dem gleichen Veresterungs- und Abtrennungsverfahren unterworfen. So wurde aus Gelatine schließlich eine Ausbeute an Aminosäuren erzielt, die 66% des Ausgangsmateriales betrug. Indem nun Skraup die unvermeidlichen Verluste mit etwa 20% bewertete, gelangte er zu der Schlußfolgerung, daß das Vorhandensein erheblicher Mengen eines bisher ganz unbekannten Spaltungsproduktes der Gelatine sehr unwahrscheinlich sei.

Noch günstigere Resultate erzielten Osborne und seine Mitarbeiter[2]) bei Verarbeitung des Zeins, wobei sie sich bei der Veresterung des Kunstgriffes bedienten, durch die alkoholische salzsaure Lösung der Aminosäuren einen Strom von Alkoholdampf zu leiten und Zinkchlorid als Katalysator hinzuzufugen. Die Ausbeute an Aminosäuren betrug in diesem Falle 80—85%. Zieht man die unvermeidlichen Verluste in Rechnung, so wird man zu der Schlußfolgerung kommen, daß auch hier fur das Reich des Unbekannten wenig Raum übrig bleibt

Besonders wertvoll ist ein Versuch, der von ähnlichen Gesichtspunkten aus am Seidenfibroin ausgeführt worden ist, da es sich hier um einen Eiweißkörper von einfacherer Zusammensetzung handelt und da die Analyse von Abderhalden[3]) ausgeführt worden ist, sonach von demjenigen, der unter allen Zeitgenossen wohl die ausgedehntesten praktischen Erfahrungen auf diesem Gebiete besitzt.

Hören wir nun, wie Abderhalden die Fehlerquellen des Verfahrens beurteilt:

»Bei Infreiheitsetzen der Ester wurden wechselnde Resultate erhalten . . Ohne Zweifel liegt hier eine der wesentlichsten Fehlerquellen. Die Infreiheitsetzung der Ester erfordert Erfahrung und Übung. Bemerkt sei, daß die meisten von mir und von meinen Mitarbeitern veröffentlichten Arbeiten über vollständige Hydrolyse von Proteinen Resultate enthalten, die nach mehrfacher Wiederholung der ganzen Arbeit gewonnen worden sind. Oft ergeben sich ganz beträchtliche Unterschiede . . . Im Destillationsrückstande verbleibt noch eine ansehnliche Stickstoffmenge. Aus ihr läßt sich Serinanhydrid gewinnen . . . Bei der Fraktionierung der Ester und beim Eindampfen des Äthers sind die Verluste relativ groß. Man kann sie beträchtlich einschränken, indem man den von den Estern abdestillierten Äther mit wässeriger Salzsäure ausschüttelt und dann vom Äther abtrennt. Dampft man den salzsäurehaltigen Auszug ein, dann erhält man noch beträchtliche Mengen von Aminosäuren . . . Weitere Verluste entstehen bei der Trennung der einzelnen Fraktionen in ihre

[1]) Zd H. Skraup und v. Biehler, Monatsh. f. Chem. 1909, Bd 30, S. 467.

[2]) Th. B. Osborne and D. B. Jones, Americ. Journ of Physiol. 1910, Vol. 26. p. 212, 305. — Th. B Osborne and L. M. Lidde, ibid. 1910. Vol. 26, p 295.

[3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 68, S. 477.

Bestandteile . Hier spielen Erfahrung und Übung eine große Rolle. Verluste sind jedoch nicht vermeidbar ... Es sei ausdrucklich hervorgehoben, daß weder E. FISCHER noch ich jemals behauptet haben, daß die mit Hilfe der Estermethode erhaltenen Werte Anspruch auf Exaktheit machen. Niemals war die Rede von einer quantitativen Bestimmungsmethode. Daß wir niemals daran gedacht haben, die von uns gegebenen Werte, die stets als Minimalwerte bezeichnet sind, als quantitative auszugeben, geht schon daraus hervor, daß wir immer, wenn es sich um quantitative Bestimmungen handelt, nur Tyrosin, Glutaminsäure und die Diaminosäuren in Betracht zogen. Höchstens das Glykokoll wurde in solchen Fällen noch mitbestimmt.«

Bei 3—5maliger Wiederholung des Bestimmungsvorganges erzielte ABDERHALDEN beim Seidenfibroin keine höhere Ausbeute als 78%. Eine neue Analyse von 2 kg Seidenfibroin hat allerdings 87% Ausbeute ergeben [1].

Die mangelhaften Ausbeuten, welche die Estermethode gegenwärtig noch liefert, werden leicht verständlich, wenn wir erfahren, daß es nach ABDERHALDEN [2] auch bei Anwendung derselben auf reine Aminosäuren nicht ohne große Verluste abgeht. Diese betragen z. B. bei der Asparaginsäure etwa 40%. Wurde das glykokollfreie Kasein mit Zusatz von Glykokoll hydrolysiert, so wurde von diesem letzteren weniger als die Hälfte wiedergefunden. OSBORNE und JONES [3] unterwarfen Gemenge von Aminosäuren, die ähnlich dem Zein zusammengesetzt waren, dem Esterverfahren und erzielten nur Ausbeuten, die bei manchen Aminosäuren weniger als die Hälfte des zugesetzten Materiales betrugen, während andere allerdings ziemlich vollständig zum Vorschein kamen

Modifikationen der Estermethode und des Hydrolysenverfahrens.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Technik der Estermethode zu verbessern, namentlich in bezug auf das Freimachen der Ester. So hat z. B ABDERHALDEN [4] in der alkoholischen Lösung der Esterchlorhydrate das Chlor quantitativ bestimmt, die berechnete Menge in Alkohol gelösten metallischen Natriums hinzugefugt, das ausfallende Kochsalz abfiltriert und die Lösung der nunmehr freien Ester fraktioniert destilliert

LEVENE [5] wiederum empfiehlt, die Ester der Aminosäuren, statt mit Lauge und Kaliumkarbonat, mit trockenem Baryumoxyd und Ätzbarytlösung in Freiheit zu setzen, wobei sich insbesondere der Vorteil ergeben soll, daß man aus dem Destillationsrückstande das Serin in größeren Quantitäten als sonst, direkt darstellen kann.

Schließlich wurde von PRIBRAM [6] in SKRAUPS Laboratorium trockenes Ammoniakgas mit gutem Erfolge zur Abscheidung der Aminosäuren aus ihren Chlorhydraten verwendet

Man hat sich auch bemüht, die bei totaler Eiweißspaltung erzielten Ausbeuten durch Abänderung des Hydrolyseverfahrens zu verbessern. Am häufigsten kommt nach wie vor Salzsäure zur Verwendung; doch scheint auch die Schwefelsäure ebenso brauchbar zu sein. Der in SKRAUPS Laboratorium ausgeführte Versuch, die Hydrolyse, statt mit wässeriger, mit alkoholischer Salzsäure auszuführen, hat keinen besonderen Fortschritt gezeitigt [7], ebensowenig wie der Versuch, das Kasein

---

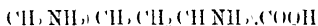
1) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f physiol. Chem. 1922, Bd. 120, S. 207.
2) E. ABDERHALDEN und A. WEIL (Halle), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 7.
3) a. a. O.
4) E. ABDERHALDEN und ROSTOSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 46, S 125.
5) P. A. LEVENE and D. D VAN SLYKE, Biochem. Zeitschr. 1908, Vol. 13, p. 440. — P. A. LEVENE und C. L. ALSBERG, Journ of biol. Chem., 1906, Bd. 2, S. 127.
6) B. O. PRIBRAM, Sitzungsber. d. Wiener Akad, Math.-naturw. Kl 1909, Bd. 118IIb; Monatsh. f. Chem. 1909, Bd. 31, S. 51.
7) M. PFANNL, Monatsh. f. Chem. 1910, Bd. 31, S 81.

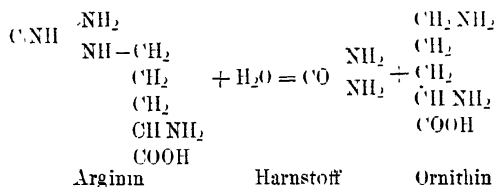
durch Methylierung mit Hilfe von Jodmethyl vor der Hydrolyse in alkohollösliche Form überzuführen[1]).

Einen wirklichen Fortschritt könnte dagegen möglicherweise der von französischen Autoren herrührende Vorschlag bedeuten, die Hydrolyse mit Fluorwasserstoffsäure auszuführen. Dabei soll die lästige Melaninbildung (die jedenfalls in erster Linie durch die Zerstörung des Tryptophans bedingt ist) ganz ausbleiben, ebenso wie auch die sekundäre Veränderung von Diaminosäuren u. dgl. und die Ausbeute an kristallisierbaren Substanzen größer sein, als bei Anwendung von Schwefel- oder Salzsäure. Das Verfahren ist nicht gerade bequem, da die Anwendung von Glasgefäßen ausgeschlossen ist. Es gelangte ein mit dickem Bleibleche überzogener Kupferkessel zur Verwendung, auf dem ein Bleidom mit aufgesetztem Bleikühler hermetisch schließend aufgesetzt war. Ob die Unbequemlichkeiten des Verfahrens wirklich durch erhebliche Vorteile aufgewogen werden, mußten erst weitere Untersuchungen lehren[2]).

Alkalihydrolyse

Seit jeher war die Alkalihydrolyse ein Konkurrenzverfahren gegenüber der Säurehydrolyse. Schon in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts hatte SCHÜTZENBERGER Eiweißkörper mit heißem Alkali unter Druck in systematischer Weise hydrolysiert, und seitdem hat es nicht an Versuchen in der gleichen Richtung gefehlt[3]). Es treten dabei zunächst die typischen Bruchstücke des Eiweißmoleküls auf, welche sodann bei längerer Einwirkung des Alkalis unter Desamidierung und Ammoniakentwicklung zur Bildung von Fettsäuren (von der Valeriansäure abwärts) führen können. Aus dem Zystein können Merkaptane entstehen; auch kann der Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff abgespalten werden. Einem Zerfalle des Arginins entstammt das Ornithin

$$CH_2NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$$

im Sinne der seinerzeit von SCHULZE und WINTERSTEIN entdeckten Spaltung

$$\underset{\text{Arginin}}{C{\langle}{\begin{matrix}NH_2\\ NH\end{matrix}}\ \begin{matrix}\\ NH-CH_2\\ \quad CH_2\\ \quad CH_2\\ \quad CH\,NH_2\\ \quad COOH\end{matrix}} + H_2O = \underset{\text{Harnstoff}}{CO{\langle}{\begin{matrix}NH_2\\ NH_2\end{matrix}}} + \underset{\text{Ornithin}}{\begin{matrix}CH_2NH_2\\ CH_2\\ CH_2\\ CH\,NH_2\\ COOH\end{matrix}}$$

Recht interessant ist eine Beobachtung KOSSELS, derzufolge eiweißartige Substanzen durch langdauernde Einwirkung von verdünntem Alkali razemisiert werden und nunmehr bei totaler Hydrolyse optisch inaktive Bruchstücke liefern können, wie z. B. das dl-Ornithin[4]).

Trennung von Aminosäuren mit Butylalkohol

Auf einem ganz neuen Prinzipe beruht die Dakinsche Trennung der Aminosäuren mit Hilfe von Butylalkohol[5]). Dabei wird die Eiweißhydrolyse mittelst Schwefelsäure ausgeführt, diese mit Baryt entfernt und das eingeengte Hydrolysengemenge mit heißem Butylalkohol extrahiert. Dabei geht ein großer Teil der Aminosäuren in Lösung. Ein Teil derselben, wie das Leuzin, Alanin, Phenylalanin scheidet sich im erkalteten Extraktionskolben ab, andere, wie das Prolin, bleiben dagegen im Alkohol gelöst. DAKIN vermochte so bei systematischer Aufarbeitung von Gelatine 90% der Spaltungsprodukte sicherzustellen, während SKRAUP (s. o.) nur 66% gewonnen hatte.

---

1) ZD. H. SKRAUP, KRAUSE und BÖTTCHER, Monatsh. f. Chem. 1909, Bd. 30, S. 447, 1910, Bd. 31, S. 1035.

2) HUGOUNENQ et MOREL, Compt. rend. 1908, Tome 146, p. 1291; Journ. de Pharm. et de Chim. 1908, Tome 28, p. 486.

3) **Literatur:** SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 482. — SKRAUP und HUMMELBERGER, Monatsh. f. Chem. 1909, Bd. 30, S. 125.

4) KOSSEL und WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 60, S. 311.

5) H. D. DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1920, Vol. 44.

Stickstoffverteilung im Eiweißmoleküle

Die Hoffnung, das Eiweißmolekül etwa mit derselben analytischen Präzision in seine Elementarbestandteile zerlegen zu können, mit der ein Mineralchemiker eine Gesteinsart analysiert, ist also vorläufig wenigstens nicht in Erfüllung gegangen.

So ist man denn auf allerhand Auskunftsmittel verfallen, um wenigstens gewisse analytische Daten in bezug auf die »Stickstoffverteilung« im Eiweißmoleküle mit einiger Sicherheit festzustellen.

So hat z. B. HAUSMANN in Hofmeisters Laboratorium den Stickstoff des Eiweißmoleküles in drei Fraktionen gesondert: Monoamino-N, Säureamid-N und Basen-N. Die Hauptmenge des Stickstoffes ($^1/_2$—$^3/_4$) ist in den typischen Proteinstoffen Monoamino-N, also der N der Aminosäuren vom Typus $\begin{matrix} R \\ CH.NH_2 \\ COOH \end{matrix}$.

Eine weitere, viel kleinere Fraktion bildet der locker gebundene Säureamid-N, der nach der vollzogenen Hydrolyse als Ammoniak zum Vorschein kommt, gerade so wie es etwa der Stickstoff des Azetamids $\begin{matrix} CH_3 \\ CO\,NH_2 \end{matrix}$ tun würde. Der Säureamid-N beträgt in der Mehrzahl der tierischen Proteine nur 5—10 % des Gesamt-N. Manche pflanzliche Proteine enthalten jedoch weit mehr davon. Nach OSBORNE soll die durch Hydrolyse abspaltbare Ammoniakmenge der Summe Asparaginsäure + Glutaminsäure in dem Sinne adäquat sein, daß man die Existenz von Asparagin $\begin{matrix} COOH \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ CO.NH_2 \end{matrix}$ sowie von Glutamin $\begin{matrix} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CH\,NH_2 \\ CO.NH_2 \end{matrix}$ innerhalb derartiger Moleküle vermuten kann.

Übrigens weiß man auch, daß das Tryptophan (s. o.) bei der Säurehydrolyse zerstört und desamidiert wird. Vermutlich stammt ein Teil des lockeren Säureamid-N aus dieser Quelle[1].

Der Basen-N endlich ist der Stickstoff der durch Phosphorwolframsäure fällbaren, basischen Eiweißspaltungsprodukte. Derselbe beträgt in den meisten Proteinen 15—30 %, in Histonen um 40 % herum. In den Protaminen jedoch kann er nahezu 90 % ausmachen, insofern diese eiweißartigen Substanzen hauptsächlich aus basischen Komplexen bestehen.

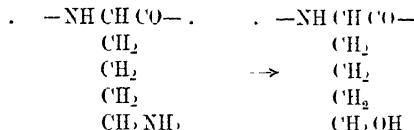
Desaminoproteine

Anschließend möchte ich eine Bemerkung über die Desaminoproteine anfügen Es sind dies jene Produkte, die bei Einwirkung salpetriger Säure auf Eiweißkörper entstehen[2]. Bekanntlich reagiert die Aminogruppe mit salpetriger Säure im allgemeinen nach der Gleichung: $R\,NH_2 + HNO_2 = R.OH + N_2 + H_2O$, indem der Stickstoff in Gasform entweicht und eine Hydroxylgruppe an Stelle der Aminogruppe tritt. Die Einwirkung der salpetrigen Säure bietet uns also ein bequemes Mittel, um zu erkennen, ein wie großer Anteil des Eiweißstickstoffes sich in Form freier Aminogruppen vorfindet. Im Sinne der Hofmeister-Fischerschen Annahme wäre nun von vornherein zu erwarten, daß jene Stickstoffatome, die nach vollzogener Hydrolyse in Form von Karboxylen benachbarter Aminogruppen auftreten,

$$\ldots\text{—}\underset{\displaystyle R}{NH.CH}.CO\text{———}\underset{\displaystyle R}{NH\,CH}.CO\text{—}\ldots,$$

[1] G. E. HOLM und ROSS AIKEN GORTNER, Journ. Amer. Chem. Soc. 1920, Vol. 42.
[2] D. D. VAN SLYKE und F. J. BIRCHARD (Rockefeller-Inst. New-York), Journ. biol. Chem. 1914, Vol. 16.

von salpetriger Säure nicht angegriffen werden da sie ja im Eiweißmoleküle nicht als NH_2-Gruppe, vielmehr als Imide vorhanden sind Dagegen mußte man erwarten, daß z B ein im Eiweiß enthaltener Lysinkomplex angegriffen werde

```
. —NH CH CO— .        . —NH CH CO—
      CH2                   CH2
      CH2          -->      CH2
      CH2                   CH2
      CH2 NH2               CH2 OH
```

Tatsächlich ist die aus Proteinen durch salpetrige Säure abspaltbare Stickstoffmenge in der Regel nur gering; sie beträgt meist nur 1—2% Offenbar enthalten also Proteine, wie VAN SLYKE betont, nur wenig freie NH_2-Gruppen Argininhaltige Proteine, die kein Lysin enthalten, geben bei Behandlung mit salpetriger Säure keinen N ab, wohl aber lysinhaltige Proteine Die Guanidingruppe im Arginin

```
  /NH2
C—NH
  \NH . . .
```

wird ebensowenig angegriffen, wie die in Peptidbindung befindliche Imidgruppe

```
NH CH CO — . .
    |
    R
```

Der durch salpetrige Säure ohne vorangegangener Hydrolyse abspaltbare N-Anteil gehört anscheinend in erster Linie der endständigen NH_2-Gruppe des Lysins an[1].

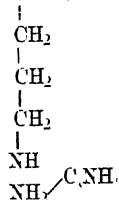
Stickstoffverteilung nach VAN SLYKE

Ein brauchbares Verfahren zur Aufteilung des Proteinstickstoffes ist von D VAN SLYKE[2] angegeben worden In dem Gemenge der hydrolytischen Eiweißspaltungsprodukte wird zunächst der Stickstoff durch Phosphorwolframsäurefällung in zwei Hälften gesondert Die durch das

---

[1]) Man beachte jedoch, daß es sich keineswegs etwa um einfache und eindeutige Befunde handelt So enthalten z B. Desaminoproteine nach J. HERZIG und H. LIEB. Zeitschr f physiol Chem 1921, Bd 117, die ja von rechtswegen gar keine freie NH_2-Gruppen mehr enthalten sollten, davon noch ungefähr ebensoviel, wie die unveränderten Proteine Es muß daher angenommen werden daß neben der Abspaltung der ursprunglich freien Animogruppen in den Proteinen unter Einwirkung der salpetrigen Saure noch mehr oder weniger tiefgreifende Spaltungen vor sich gehen, wobei neue freiliegende Aminogruppen gebildet werden

Nach Untersuchungen des Kosselschen Institutes (K. FELIX, Zeitschr f physiol Chem. 1920, S. 110) ist die Basizität der Eiweißkörper sicherlich teilweise durch die freien Aminogruppen des Arginins und Lysins bedingt Doch ergibt die Bestimmung des Lysins einerseits, der freien Aminogruppen andererseits keinen klaren Zusammenhang Bei den stark basischen Protaminen und Histonen stimmt die Sache schon ganz und gar nicht. Bei den letzteren übertrifft die Menge des freien Amino-N den Lysin-N so sehr, daß selbst die beiden Aminogruppen des Lysins nicht zur Erklärung ausreichen. Das Arginin könnte (nach Schema

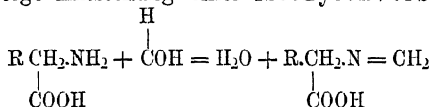
```
. . . NH CH CO . . .
         |
        CH2
         |
        CH2
         |
        CH2
         |
        NH
          \
           C.NH.
          /
       NH2
```

mit einer endständigen Guanidingruppe an der Basizität beteiligt sein; doch wäre dann nicht recht verständlich, warum eine solche Gruppe nicht auch mit salpetriger Säure reagieren sollte.

[2]) DD. VAN SLYKE, Journ. biol. Chem. 1918, Bd. 9 und 10 und zahlreiche spätere Arbeiten. Die Analyse der Eiweißkörper durch Bestimmung der chemisch-charakteristischen Gruppen der verschiedenen Aminosäuren. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. 1, Teil 7, S. 54—77. Die gasometrische Bestimmung von primärem. aliphatischem Amino-N, ebenda S. 264—288.

Reagens nicht fällbare Fraktion enthält nun wiederum zwei Arten von N Einerseits Amino-N, d. i. durch salpetrige Säure abspaltbare NH_2-Gruppen, wie sie im Glykokoll, Alanin, Serin, Valin, den Leuzinen, der Glutamin- und Asparaginsäure, dem Tyrosin und Phenylalanin enthalten sind. Andererseits aber Non-Amino-N, der in fester, schwer angreifbarer Form in zyklischen, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Produkten enthalten ist. Hierher gehört das Prolin, Oxyprolin und die Indolgruppe des Tryptophans. Was nun die durch Phosphorwolframsäure fällbare Hauptfraktion betrifft, umfaßt dieselbe neben den Basen Histidin, Arginin und Lysin auch das Zystin. Die Menge des letzteren kann aus dem Schwefelgehalte der Fraktion berechnet werden. Die Menge des Arginins kann man mit Hilfe des Umstandes auswerten, daß es beim Erwärmen mit Alkali die Hälfte seines Stickstoffes als Ammoniak abgibt (nach Zerfall zu Ornithin + Harnstoff, wobei der Harnstoff zu kohlensaurem Ammon weiter abgebaut wird).

Formoltitiation nach SÖRENSEN.

Aminosäuren verhalten sich im allgemeinen neutral, da die saure Karboxylgruppe durch die benachbarte Aminogruppe in ihren Wirkungen kompensiert wird. Wird aber durch Einwirkung von Formaldehyd[1]) die Aminogruppe infolge Entstehung einer Methylenverbindung gedeckt,

$$\underset{\displaystyle COOH}{R\,CH_2.NH_2} + \overset{\displaystyle H}{COH} = H_2O + \underset{\displaystyle COOH}{R.CH_2.N} = CH_2$$

so weist die letztere einen sauren Charakter auf. Nunmehr können, wie SÖRENSEN dargetan hat, die Karboxyle durch Titration unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator ermittelt werden. Mit Hilfe dieses Titrationsverfahrens kann man auch die Menge endständiger Aminogruppen in einer bestimmten Eiweißmenge ermitteln. OBERMEYER und WILHEIM[2]) bezeichnen den Quotienten $\frac{\text{Gesamt N}}{\text{Formoltitrierbarer N}}$ als Aminoindex; derselbe gibt an, auf wieviel Gesamt N-Atome je eine endständige NH_2-Gruppe kommt. So beträgt beispielsweise der Aminoindex für Serumalbumin 12, für Euglobuline 21.

Titration nach WILLSTADTER.

Den Methoden von VAN SLYKE und von SÖRENSEN schließt sich ein neues Verfahren von WILSTÄDTER[3]) an Es gelingt die Aminosäuren-Karboxyle alkalimetrisch unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator zu bestimmen, vorausgesetzt, daß man, statt in wässeriger, in alkoholischer Lösung arbeitet. In letzterem Falle wirken die Aminogruppen nicht auf den Indikator ein. Aminosäuren erfordern eine hohe Alkoholkonzentration (97 %). Bei Polypeptiden genügen schon 40 % Alkohol.

Methylierung von Eiweißstoffen.

HERZIG und LANDSTEINER[4]) haben Eiweißstoffe durch langdauernde Einwirkung einer ätherischen Lösung von Diazomethan methyliert und sodann nach dem Verfahren von HERZIG-MEYER das an Sauerstoff (. OCH_3) und Stickstoff (. $N.CH_3$) gebundene Methyl gesondert bestimmt. Es ergab sich so, daß an jedem 5. bis 6. N-Atome und jedem 10. O-Atome des Eiweißmoleküles Methylierung erfolgt.

[1]) H. JESSEN-HANSEN, Die Formoltitration, ebenda S 245—263.

[2]) F. OBERMAYER und R. WILHEIM (Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien), Biochem. Zeitschr 1911, Bd. 38, 1912, Bd 50.

[3]) R. WILLSTADTER und E. WALDSCHMIDT-LEITZ, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1921, Bd 54, S. 2988. — R. WILLSTÄDTER, Alkalimetrische Bestimmung von Aminosäuren und Polypeptiden. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. 1, Teil 7, S. 289—295.

[4]) J. HERZIG und K. LANDSTEINER, Biochem. Zeitschr 1914, Bd 61. — J. HERZIG, Zeitschr. f physiol. Chemie, 1920, Bd. 111.

Überblickt man die Summe der im Laufe der letzten Dezennien errungenen Erfolge, so gewinnt man den Eindruck, daß das analytische Eiweißproblem keineswegs unlösbar sei. Daß seine Lösung noch einen ungeheueren Aufwand an Arbeit erfordern wird, ist selbstverständlich. Doch zweifle ich nicht daran, daß die Biochemiker kommender Jahrhunderte die zahlreichen Bestandteile des ungeheueren Eiweißmoleküles mit derselben Sicherheit trennen werden, wie etwa heute ein Mineralchemiker eine komplizierte Gesteinsart in ihre Elemente aufzulösen vermag. Nur ist hier das Problem ein unvergleichlich verwickelteres, schon deswegen, weil es nicht genügt, festzustellen, wie viele Molekule Leuzin, Tyrosin, Arginin usw. sich zum Aufbau eines Eiweißmoleküles vereinigt haben, es vielmehr auf die Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Bruchstücke ankommt. Faßt man dann noch die sich ergebenden Isomeriemöglichkeiten ins Auge, so begreift man allerdings, wie die Natur mit einer beschränkten Anzahl von Bausteinen die anscheinend unendliche Mannigfaltigkeit der Proteinsubstanzen aufbauen konnte. Die Zahl der sich dabei ergebenden Möglichkeiten und Kombinationen wächst aber, wie eine einfache Überlegung lehrt, derart ins Ungemessene, daß der Blick sich in den schwindligen Tiefen der Unendlichkeit verliert. Die Hoffnung, dieses Chaos zu durchdringen und jemals bis auf den Grund der Erscheinungen zu tauchen, mußte entschwinden, wenn nicht die Geschichte der Naturwissenschaften immer und immer wieder die Lehre predigen würde, daß so manches, was einer Generation unmöglich geschienen hatte, einer späteren zur Wirklichkeit geworden ist.

Grenzen des Eiweißproblemes

Auch jetzt schon sehen wir in bezug auf das Eiweißproblem Möglichkeiten auftdämmern, von deren Existenz bis vor kurzem niemand eine Ahnung hatte. Es ist nicht ausgemacht, daß das Problem des Eiweißabbaues ausschließlich der chemisch-analytischen Arbeit zu Lasten fallen werde. Vielleicht wird die Physik der Chemie zu Hilfe kommen — gerade wie damals —, als die Entdeckung der Spektralanalyse Möglichkeiten geschaffen hat, an die vorher kein Chemiker zu denken wagte. Eine neue Art von Spektralanalyse ist im Werden begriffen, welche sich nicht an die zufälligen und wirklichen Grenzen der sichtbaren Strahlen hält, sondern in den unvergleichlich ausgedehnteren Sphären jener Strahlen arbeitet, zu deren Aufnahme das menschliche Auge nicht mehr befähigt ist. Schon heute liegen Untersuchungen über die komplizierten und charakteristischen Absorptionsspektra vor, welche den für unser Auge farblosen Lösungen von Albuminen, Albumosen und Aminosäuren im Bereiche des Ultraviolett eigentümlich sind, und zwar geradeso eigentümlich, wie etwa die Streifen im sichtbaren Teile des Spektrums für eine grüne Chlorophyllösung [1]. Freilich bedarf es höchst kostspieliger Quarzapparate und photographischer Einrichtungen, um dergleichen beobachten zu können. Doch haben schon jetzt an einfachen chemischen Verbindungen ausgeführte Messungen der Wellenlängen im Bereiche solcher Ultraspektren interessante Beziehung zur chemischen Konstitution ergeben, und es ist nicht schwer, vorauszusagen, daß diese Methode dereinst eine ganze Welt des Unbekannten erschließen und in der Chemie der Zukunft eine große Rolle spielen werde. Hoffen wir, daß sie auch dem Eiweißprobleme zustatten kommen möge.

Ultraspektroskopie

Gruppierung der Eiweißstoffe [2]. Wir wollen nunmehr versuchen, uns durch eine naturgemäße Gruppierung eine Übersicht über die ver-

Gruppierung der Eiweißstoffe.

---

[1] Vgl. CH. DHÉRÉ, Recherches spectrographiques sur l'absorption des rayons ultraviolets par les albuminoides, les protéides et leurs dérivés, Fribourg 1909, usw. Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 169. — Vgl. auch C. R. Soc. de Biol. 1906. Bd. 61, S. 454.

[2] Vgl. H. JESSEN-HANSEN. Darstellung und Untersuchung eines wohldefinierten Eiweißstoffes. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Bd. 1, Teil 8, S. 601—696.

schiedenen Arten von Eiweißstoffen zu verschaffen. Wir halten uns dabei an die von ABDERHALDEN vorgeschlagene Einteilung.

Wir werden die Proteine zunächst in drei Hauptgruppen sondern: I. Einfache Eiweißstoffe; II. Zusammengesetzte Eiweißstoffe (Proteide); III. Albuminoide.

Zu den einfachen Eiweißstoffen gehören die Albumine (z. B. das Serum-, Eier-, Milchalbumin). Es handelt sich hier um neutrale, in Wasser und verdünnten Säuren lösliche Eiweißstoffe. Dieselben sind durch Halbsättigung ihrer Lösungen mit Ammonsulfat nicht fällbar.

Die Globuline (z. B das Serumglobulin, Laktoglobulin, Myosin, Fibrinogen) sind in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich, in verdünnten Alkalien löslich, fällbar durch Diffusion, durch Kohlensäure, sowie durch Halbsättigung mit Ammonsulfat.

Die Prolamine OSBORNES[1]) sind pflanzliche Eiweißstoffe, die durch ihre Löslichkeit in Alkohol, sowie durch das Fehlen des Lysinkomplexes in ihrem Moleküle ausgezeichnet erscheinen. Hierher gehört z. B. das Gliadin des Weizens, das Hordein der Gerste, das Zein der Maiskörner.

Die Histone und Protamine sind einfache Eiweißstoffe, welche durch ihren Reichtum an basischen Komplexen ausgezeichnet sind. Es soll später von denselben im Zusammenhange die Rede sein.

Was nun die zusammengesetzten Eiweißstoffe oder Proteide betrifft, enthalten die Glykoproteide (wie das Muzin und die Mukoide) neben den typischen Eiweißbestandteilen noch Kohlehydrate[2]), die Nukleoproteide enthalten Nukleinsäuren, die Phosphoproteide (wie Kasein und Vitellin) Phosphorsäure; die Chromoproteide schließen Schwermetalle ein: das Hämoglobin enthält Eisen in Form von Hämatin, das Hämozyanin Kupfer.

Die Albuminoide[3]) endlich treten stets in festem Zustande auf und bestehen größtenteils aus Monoaminosäuren, die in ihren gegenseitigen Mengenverhältnissen sehr große Unterschiede erkennen lassen. So ist das im leimgebenden Gewebe enthaltene Glutin reich an Glykokoll, läßt dagegen Tyrosin und Tryptophan vermissen. Das Keratin der Hornsubstanzen ist reich an Zystin; das Fibroin der Seide enthält viel Glykokoll und Alanin neben viel Tyrosin; das Elastin der elastischen Gewebe enthält wenig Tyrosin, gar kein Tryptophan und viel Glykokoll, das Spongin der Badeschwämme enthält Dijodtyrosin usw. Die Albuminoide, welche in der alten qualitativen Tierchemie als eine scheinbar einförmige Materie figurierten, erweisen sich tatsächlich als außerordentlich viel-

---

[1]) TH. B. OSBORNE, Darstellung der Proteine der Pflanzenwelt. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922. Bd. 1, Teil 8, S. 383—454.

[2]) Auf die vieldiskutierte Frage, ob die bei der Hydrolyse vieler Proteine auftretenden kleinen Zuckermengen wirklich dem Moleküle angehören, oder ob es sich um physikalisch-chemische Adsorptionsverbindungen oder um »Verunreinigungen« handle, kann hier nicht eingegangen werden. So hat z. B. L. LANGSTEIN (Biochem. Zeitschr. 1922, Bd, 127, Hofmeister-Festschrift) aus sorgfältigst gereinigtem Blutglobulin durch Hydrolyse mit 3%iger H_2SO_4 noch 0,5—0,9% eines reduzierenden Zuckers erhalten. Im Gegensatze zu ABDERHALDEN, BERGELL und DÖRPINGHAUS (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41) hält er daher das Kohlehydrat für keine Verunreinigung. — Nach S. Izumi (Zeitschr f. physiol. Chem. 1925, Bd. 142, S. 175) behält Ovalbumin bei wiederholtem Umkristallisieren einen Zuckergehalt von 3½%. Frühere Untersucher (SEEMANN, HOFMEISTER, LANGSTEIN) hatten freilich viel höhere Werte angenommen.

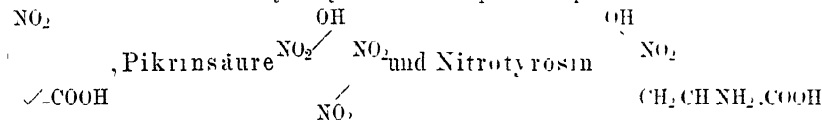
[3]) E. STRAUSS, Protinoide. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Bd 1, Teil 8, S. 551—575.

gestaltig und versprechen dem quantitativ forschenden Eiweißanalytiker noch ein reiches Arbeitsfeld.

Nitroderivate der Proteine.

Einführung fremder Komplexe in Proteine[1]. Aus der großen Zahl von Derivaten, die durch Einführung von allerhand fremden Komplexen in Proteine abgeleitet worden sind, möchte ich Ihnen nur einige wenige kurz vorführen.

Vor allem die Nitroderivate der Proteine. Von der Xanthoproteinreaktion war schon in der ersten Vorlesung die Rede. Das »Xanthoprotein« war schon den alten Biochemikern wohlbekannt als ein knallgelbes Pulver, das man durch Einwirkung starker Salpetersäure auf Eiweißstoffe leicht gewinnen kann und das beim Übergießen mit Ammoniak eine schön orangerote Färbung annimmt. Ich habe für dieses Produkt ein besonderes »faible«. Ist es doch in fernen Jugendtagen, da Straßburg noch eine Hochburg deutscher Wissenschaft war, der Gegenstand meiner Habilitationsschrift gewesen[2]. Eine Großtat, auf die ich besonderen Grund hätte, stolz zu sein, war das nun freilich nicht. Aber ich hatte mich doch wenigstens als erster bemüht, die Zahl der in das Proteinmolekül eingeführten Nitrogruppen quantitativ zu bestimmen und angedeutet, daß neben dem Tyrosin der »indolliefernde« Eiweißkomplex (das Tryptophan war damals noch nicht entdeckt) die Nitrogruppen aufnehmen durfte[3]. Auch konnte festgestellt werden, daß die Salpetersäureeinwirkung auf Proteine keine einheitliche Reaktion darstellt, daß dabei vielmehr auch »albumoseartige«, also niedriger molekulare Körper auftreten. Spätere Untersucher[4] haben dann bei Salpetersäureeinwirkung auf Proteine bezw. bei Hydrolyse des Xantoproteins p-Nitrobenzoesäure

NO_2 / $\langle\rangle$ / $COOH$, Pikrinsäure (OH, NO_2, NO_2, NO_2) und Nitrotyrosin (OH, NO_2, $CH_2.CH.NH_2.COOH$)

auftreten gesehen. Ferner eine (offenbar dem Histidin entstammende) Nitroimidazolkarbonsäure.

In jüngster Zeit ist die Nitrierung von Seidenfibroin, Kasein, Blutfibrin und anderen Eiweißkörpern von Fritz Lieben[5] eingehend quantitativ studiert worden. Es zeigten sich Nitrowerte, die der einfachen Nitrierung der im Eiweißmoleküle enthaltenen Tyrosinkomplexe entsprechen. Enthält das Protein auch Tryptophan, so addiert sich dazu noch der entsprechende Nitrowert für diese Aminosäure. Die Nitroderivate lassen sich durch Natriumhyposulfit im Wasserstoffstrome zu farblosen Produkten reduzieren.

---

1) **Literatur:** E. Strauss, Umwandlungsprodukte von Proteinen. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Bd. 1, Teil 8, S. 697—714.

2) O. v. Fürth, Über die Einwirkung der Salpetersäure auf Eiweißkörper. Habilitationsschrift Straßburg 1899.

3) Eine Ausnahme von der Regel scheint ein nitriertes Protamin (Nitroklupein) zu bilden (vide Vorl. 6), wo nach Kossel die Nitrogruppe an den Guanidinanteil des Arginins herantritt.

4) C. Th. Mörner (Stockholm), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 95, S. 263. Bd. 98, S. 89 ff., Bd. 101, S. 15, 1919, Bd. 107, S. 203. — K. Inouye, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 81, S. 80. — T. B. Johnson und Mitarbeiter, Journ. Amer. Chem. Soc. 1915, Tome 37, S. 2170, 2598. — F. Knoop, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 101.

5) F. Lieben (Chem. Abt. Wiener physiol. Univers.-Inst.), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145, S. 535, 555.

Einführung von Phosphorsäure- und Schwefelsäure-Radikale

Es ist in Neubergs Institute gelungen, analog wie man in Proteine Phosphorsäureradikale einführen kann, auch Schwefelsäureradikale einzuführen, indem man die in einem Pyridin-Chloroform-Gemische suspendierten Proteine mit Chlorsulfonsäure behandelt hat.

Einwirkung von Aldehyden auf Proteine.

Eigenartig ist ferner die Einwirkung verschiedener Aldehyde, wie des Formaldehyds und Azetaldehyds, auf Proteine Diese verlieren dabei ihre Koagulierbarkeit. Es handelt sich um eine lockere Bindung physikalisch-chemischer Art oder an »Nebenvalenzen«, welche beim Erhitzen mit Wasserdampf wieder gelöst wird[1]). Auch Chloralhydrat $CCl_3-CH\langle^{OH}_{OH}$ vermag mit Eiweiß in alkalischer Lösung eine sehr lockere Bindung einzugehen. Bei längerer Einwirkung eines Alkaliüberschusses wird aber stets alles zunächst gebundene Chloralhydrat wieder frei. Bei der therapeutischen Anwendung des Chloralhydrats dürfte dasselbe zur Gänze vorübergehend an die Bluteiweißkörper gebunden sein.

Wir gelangen nunmehr zu dem Probleme der halogenbindenden Systeme in Proteinen[2]).

Halogenbindende Systeme in Proteinen.

Wir wissen einerseits, daß Eiweißkörper durch entsprechende Jod- und Brombehandlung in halogenisierte Derivate übergeführt werden können. Andererseits kommen aber halogenhaltige Eiweißkörper in präformiertem Zustande in der Natur ziemlich verbreitet vor.

Nun wissen wir aber auch, daß im allgemeinen zyklische Komplexe aliphatischen gegenüber durch die Leichtigkeit ausgezeichnet sind, mit der sie Jod oder Brom in sich aufnehmen. Während bekanntlich viele zyklische Verbindungen befähigt sind, Jod oder Brom direkt zu addieren, wenn sie einfach mit einer Lösung derselben in Berührung kommen, bedarf es durchwegs verwickelterer Vorgänge und verschiedener Umwege, um Halogene in eine aliphatische Kette hineinzupraktizieren. Es war daher von vornhinein außerordentlich wahrscheinlich, daß die Jod- oder Bromaufnahme sowohl in den natürlichen wie in den künstlichen Halogeneiweißderivaten an die zyklischen Komplexe des Proteinmoleküles gebunden sei.

Von den natürlich vorkommenden Jodeiweißverbindungen haben die folgenden ein besonderes Interesse gewonnen: Zunächst das von BAUMANN entdeckte, von OSWALD genau studierte Jodeiweiß der Schilddrüse, von dem (ebenso wie von dem durch Säurespaltung daraus gewonnenen Jodothyrin) später noch ausführlich die Rede sein soll. Sodann gehört das Achsenskelett der Gorgoniden[3]) hierher, schöner Weichkorallen, die in Gestalt zierlicher Bäumchen am Meeresboden wurzeln; endlich sind es viele marine Schwämme, die in ihrem Parenchyme ansehnliche Jodmengen bergen und die vermöge einer besonderen rätselhaften Affinität die minimalen, im Meerwasser enthaltenen Mengen dieses Elementes in sich konzentrieren.

---

[1]) F. BLUM, L. SCHWARZ (Labor. v. HOFMEISTER, Straßburg) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1896. Bd 22, S 127; 1900, Bd. 31, S. 460. — F. LIEBEN (Chem. Abt Wiener physiol. Univ. Inst.), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd 147, S. 174

[2]) **Literatur über Halogeneiweiß:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl. S. 137—142.

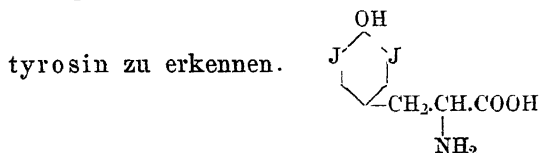
[3]) **Literatur über die Gerüstsubstanzen der Gorgoniden und Spongien:** O. v. FÜRTH, Vgl. chem. Physiol niederer Tiere. Jena 1903, S. 445—451

Man hat nun vielfach versucht, festzustellen, in welcher Form das Jod in den natürlich vorkommenden Proteinsubstanzen enthalten sei. Diese Bemühungen wurden zunächst bei Untersuchung der jodhaltigen Korallen von Erfolg gekrönt, indem es Henze in Neapel[1]) gelungen ist, ein Spaltungsprodukt derselben, die Jodgorgosäure Drechsels als 3,5-Dijodtyrosin zu erkennen.

OH

J ⟨benzene ring⟩ J

$-CH_2.CH.COOH$

NH_2

Im Anschlusse an diese Untersuchung ist es auch zwei amerikanischen Forschern, Wheeler und L. B. Mendel[2]) gelungen, des jodhaltigen Komplexes, welcher in den Badeschwämmen enthalten ist, habhaft zu werden. Sehr jodreiche Badeschwämme aus Florida wurden mit Barytwasser hydrolysiert und der Jodkörper aus der Lösung mittels Silbernitrat als unlösliches Silbersalz abgeschieden; dasselbe konnte durch Salpetersäure vom Halogensilber getrennt werden. Dann wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt; aus dem mit Ätzbaryt zerlegten Niederschlage wurde schließlich eine in Täfelchen kristallisierende Substanz erhalten, die sich wiederum als 3,5-Dijodtyrosin erwies.

Es ist das dieselbe Verbindung, welche auf synthetischem Wege gewonnen werden kann, wenn man Jod auf alkalische Tyrosinlösungen bei gewöhnlicher Temperatur einwirken läßt[3]).

Neben jodhaltigen Korallen sind auch bromhaltige Anthozoen sehr verbreitet. C. Th. Mörner[4]), der zahlreiche Korallenskelette sorgfältig auf Brom geprüft hat, fand dieses Element, das der Aufmerksamkeit früherer Untersucher ganz entgangen war, z. B. bei den Anthipatiden in einer Menge von 1/4 bis 4 % vor, und er vermochte festzustellen, daß sie eine der Jodgorgosäure ganz analoge Bromgorgosäure (3,5-Dibromtyrosin) enthalten.

Man hatte sich lange Zeit vergeblich bemüht, analoge Spaltungsprodukte auch aus Jodthyreoglobulin und aus künstlichen Jodeiweißkörpern zu gewinnen. Oswald[5]) in Zürich, der das jodhaltige Schilddrüseneiweiß in dieser Richtung sehr sorgfältig untersucht und der Wirkung von Trypsin, Erepsin, Autolyse, Fäulnis u. dgl. unterworfen hat, fand schließlich einen so großen Bruchteil des Jods in ionisierter Form vor, daß man wohl annehmen mußte, das ganze Jod werde beim Zerfalle des Eiweißmoleküles in seine kleinsten Bruchstücke abgespalten. Carl Neuberg[6]), der das Jodglidin (ein künstlich jodiertes Pflanzeneiweiß) erst mit 30 %iger Schwefelsäure im Brutofen digeriert, sodann aber mit Pankreatin verdaut hat, erhielt schließlich ein undeutlich kristallisierendes Kupfersalz, dessen Zusammensetzung an Jodgorgosäure erinnerte, dessen Reindarstellung aber nicht gelungen ist.

---

[1]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 64; 1911, Bd. 72, S. 505.

[2]) H. L. Wheeler and L. B. Mendel, Journ. of biol. Chem. 1902, Vol. 7, I und Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 29, S. 417.

[3]) H. L. Wheeler and G. S. Jamieson, Amer. Chem. Journ. 1905, Vol. 33, p. 365.

[4]) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 33; 1908, Bd. 55, S. 77; 1913, Bd. 83, S. 139.

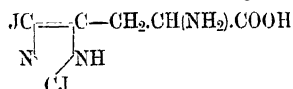
[5]) A. Oswald, Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 63, S. 263.

[6]) C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 261.

Schließlich ist es OSWALD gelungen, aus jodierten Eiweißkörpern, durch vorsichtige Barytspaltung nach einem umständlichen Reinigungsverfahren Kristalle von 3—5-Dijodtyrosin in geringer Menge zu erhalten[1]).

Fragen wir uns nun, welche von den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküles außer dem Tyrosin denn überhaupt befähigt sind direkt Jod aufzunehmen, so ergibt sich, daß dies beim Phenylalanin nicht der Fall ist. OSWALD[2]) hat gezeigt, daß erst die Gegenwart von Hydroxylen dem Benzolkerne eine leichte Bindungsfähigkeit für Jod verleiht. Nur auf Umwegen gelingt es, Halogenderivate des Phenylalanins herzustellen[3]).

Auch der Imidazolkern des Histidins ließ sich jodieren und es hat PAULY[4]) eine Anzahl von Derivaten des Dijodhistidins

```
JC═══C—CH2.CH(NH2).COOH
 |     |
 N    NH
  \  /
   CJ
```

beschrieben. Dagegen ist die direkte Jodierbarkeit des Tryptophans zweifelhaft[5]).

Nach F. BLUM und E. STRAUSS[6]) sollen für die Jodbindung das Tyrosin und Histidin in Betracht kommen. Im Tyrosin können 2J entsprechend der Jodgorgosäure, im Histidin aber angeblich außer den beiden CH-Gruppen des Imidazolkernes auch noch die NH-Gruppe des letzteren durch Jod substituierbar sein. Das an C gebundene Jod soll fest gebunden, das an N gebundene jedoch durch SO_2 schon in der Kälte leicht entfernt werden können.

Nach den neuen, in unserem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen FRITZ LIEBENS[7]) kann aber kein Zweifel darüber bestehen, daß zum mindesten in den sehr jodreichen, künstlich dargestellten Jodeiweißprodukten weitaus die Hauptmenge des Jods gar nicht an die zyklischen Eiweißkomplexe gebunden sein kann. Entweder es muß sich um eine physikalisch-chemische Bindung, oder um eine Bindung an Nebenvalenzen (vielleicht an die Stickstoffatome der polypeptidartigen Bindungen) oder etwas Ähnliches handeln.

Ein in Zeyneks[8]) Laboratorium durch Einwirkung von Bromeisessig erhaltenes bromiertes Keratin enthielt 5% Brom, während seinem Tyrosingehalte nur eine Aufnahme von etwa 3% Brom entsprechen würde.

Farbstoff des antiken Purpurs.

Zum Schlusse möchte ich es mir nicht versagen, an dieser Stelle über einen der schönsten Erfolge, welchen die Biochemie in den letzten Dezennien zu verzeichnen hat, zu berichten. Es ist dies die Konstitutionsermittlung des antiken Purpurfarbstoffes. Bekanntlich nimmt das Sekret

---

[1]) A. OSWALD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 70, S. 310; Bd 71, S. 200; Bd. 72, S 374; Bd 74, S 290; Bd. 75, S. 353.

[2]) A. OSWALD, Zeitschr f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 290.

[3]) H. L. WHEELER und S. H. CLAPP, Amer. chem. Journ. 1908, Bd. 40, S. 337, 458.

[4]) H. PAULY und GUNDERMANN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1908, Bd. 41, S. 3999, 1910, Bd. 43, S. 2243.

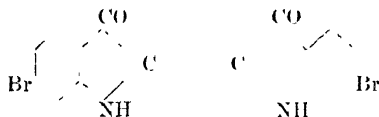
[5]) C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr., Bd. 6, S. 276. — C. NEUBERG und POPOWSKY, ebenda Bd. 2, S. 357. — PAULY, Zeitschr f. physiol Chem Bd. 86, S. 291.

[6]) F. BLUM und E. STRAUSS (Frankfurt a. M.), Zeitschr. f. physiol. Chem 1921, Bd. 112

[7]) F. LIEBEN und LÁSZLO, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 110.

[8]) ZD. STARY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 154, S. 147.

der Hypobronchialdrüse bei den sogenannten Purpurschnecken unter der Einwirkung des Lichtes eine schöne rotviolette Färbung an und es hat einige Jahrtausende lang den Mächtigen dieser Erde dazu gedient, den Eindruck ihrer Persönlichkeit durch den Farbenglanz ihrer Gewänder zu erhöhen[1]). Nachdem bereits SCHUNK die Kristallisationsfähigkeit des Purpurfarbstoffes gezeigt hatte, ist es dem hervorragenden Farbstoffchemiker PAUL FRIEDLÄNDER[2]) in Wien gelungen, das Problem der Purpurkonstitution zu lösen. Dazu mußten nicht weniger als 12000 Purpurschnecken an der Triester Zoologischen Station verarbeitet werden; und zwar geschah dies in der Weise, daß das Sekret ihrer Hypobranchialdrüsen auf Filterpapier aufgestrichen und dieses sodann zur Entwicklung des Farbstoffes belichtet wurde. Das in den gebräuchlichen Extraktionsmitteln unlösliche Produkt wurde mit Benzoesäureäthylester extrahiert, aus Chinolin umkristallisiert und so schließlich in einer Ausbeute von 14 Dezigramm gewonnen. Die Analyse, verbunden mit synthetischen Versuchen, hat nun die große Überraschung gebracht, daß der antike Purpurfarbstoff ein Bromderivat des Indigo ist, und zwar besteht kein Zweifel darüber, daß es sich um 6,6'-Dibromindigo

CO CO
C C
Br NH NH Br

handelt, das mit dem synthetisch zugänglichen Produkte der gleichen Konstitution eine vollkommene Übereinstimmung aufweist. In der Purpurdrüse der Schnecken vollzieht sich also ein Bromierungsvorgang, der den zweifellos aus dem Eiweißtryptophan stammenden Indolkomplex in ein Chromogen umwandelt. Wir dürfen also auch den Purpurfarbstoff fortan den zyklischen Eiweißderivaten zuzahlen.

Nur in einer Hinsicht hat die Purpurforschung zu einer schmerzlichen Enttäuschung geführt, nämlich hinsichtlich der Schönheit des Purpurfarbstoffes, der uns nunmehr durch die Synthese bequem und in beliebigen Mengen zugänglich geworden ist. Es ist ein mattes Rotviolett, das unseren, an den Glanz der modernen Anilinfarben gewöhnten Augen nicht mehr zu imponieren vermag. Ich fürchte fast, es würde manchem Teilstücke der Herrlichkeit klassischen Altertums ebenso ergehen, wenn man es mit der Exaktheit einer chemischen Synthese vor unseren Augen neu erstehen lassen könnte. Von dem alten Märchenglanze würde vielleicht nicht allzuviel übrig bleiben.

---

1) **Literatur über den Purpurfarbstoff:** O. v. FÜRTH, Vgl. chem. Physiol. niederer Tiere, Jena 1903, S. 373—381. Sehr vollständige Zusammenstellung der gesamten Bibliographie: A. DEDEKIND, Ein Beitrag zur Purpurkunde. Berlin, Mayer und Müller, 1911, Bd. 4, S. 848.

2) P. FRIEDLÄNDER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 42, S. 765 und Monatsh. f. Chem. 1909, Bd. 30, S. 247.

V. Vorlesung.

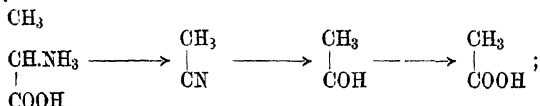
Oxydativer Abbau der Proteinstoffe.

Eiweißfäulnis.

Endprodukte der Eiweiß-oxydation.

Eiweißoxydation. Sobald wir uns den Entwicklungsgang der Eiweißchemie in seinen einzelnen Phasen vergegenwärtigen, sehen wir neben den Versuchen einer hydrolytischen Spaltung der Proteinsubstanzen die Bemühungen einhergehen, einen Abbau auf oxydativem Wege zu erzielen. Wenn wir die aus den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts stammenden Bände der Liebigschen Annalen durchblättern, stoßen wir bereits auf Arbeiten über die Eiweißoxydation. Waren doch die Chemiker seit jeher gewöhnt, sich bei der Konstitutionsermittlung komplizierter Substanzen der Oxydationsmethoden als wichtiger Hilfsmittel zu bedienen.

Überblicken wir zunächst jene Endprodukte, welche bei sehr energischer Oxydation von Proteinsubstanzen bei saurer oder alkalischer Reaktion erhalten worden sind[1]). Wir begegnen hier vor allem neben typischen Aminosäuren einer Reihe niederer Fettsäuren, von der Essigsäure angefangen bis zur Kapronsäure, sowie den zugehörigen Aldehyden und Nitrilen. Die Deutung derselben bereitet uns keinerlei Schwierigkeiten; z. B.:

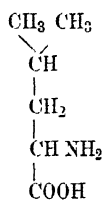
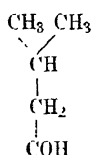
$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH.NH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CN \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix};$$

ebensowenig das Auftreten der unvermeidlichen Oxalsäure und der Bernsteinsäure Die Bildung der Oxyglutarsäure $\begin{matrix} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CHOH \\ COOH \end{matrix}$[2]) werden wir mit dem Abbau der Glutaminsäure in Zusammenhang bringen dürfen, diejenige der Benzoesäure und ihres Aldehydes mit dem Zerfalle des Phenylalanins.

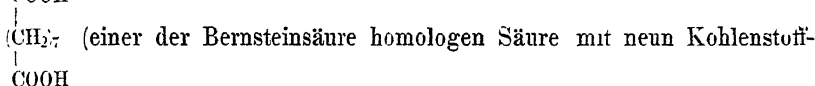
Einer Erklärung bedarf dagegen die Bildung des Azetons, das neben Isovaleraldehyd bei der Oxydation von Gelatine mit Wasserstoffsuperoxyd[3]) bei Gegenwart von Ferrosalz auftritt. Offenbar stammen beide Produkte von dem Leuzin her:

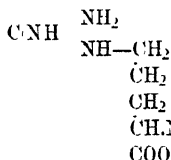
---

[1]) **Literatur:** O. v. Fürth, Biochem Handlexikon 1910, Bd. 4, 1. Hälfte, S. 207 bis 210. — Samuely, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 493—500. — Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 1911, 3. Aufl., S. 52, 143ff

[2]) Habermann und Ehrenfeld, Zeitschr. f physiol. Chem. 1902, Bd. 35, S 231.

[3]) A Orgler, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 1, S 583. — C. Neuberg und F. Blumenthal, ebenda 1902, Bd. 2, S. 238.

$CH_3\ CH_3$	$CH_3\ CH_3$	$CH_3\ CH_3$
$\diagdown\diagup$ CH	$\diagdown\diagup$ CH	CO
CH_2	CH_2	
$CH\,NH_2$	COH	
COOH		
Leuzin	Isovaleraldehyd	Azeton.

Nicht ohne weiteres verständlich ist der Befund von Azelainsäure $\begin{matrix} COOH \\ | \\ (CH_2)_7 \\ | \\ COOH \end{matrix}$ (einer der Bernsteinsäure homologen Säure mit neun Kohlenstoffatomen) unter den Oxydationsprodukten des Keratins[1]. Dieser Befund ist deswegen von besonderem Interesse, weil er auf die Existenz einer Verbindung, in der mindestens neun Kohlenstoffatome in unverzweigter Anordnung enthalten sind, im Eiweißmoleküle hinweist. Es sei hier an die von E. FISCHER und ABDERHALDEN vorläufig als Diaminotrioxydodekansäure bezeichnete Substanz erinnert.

Auch das ziemlich reichliche Auftreten der Blausäure ist nicht ganz aufgeklärt. Es wäre ja sehr naheliegend, dieselbe von den $(CH.NH_2)$-Komplexen der Aminosäuren abzuleiten; doch ergibt sich hier die Schwierigkeit, daß Aders Plimmer[2] bei Behandlung des Gemenges hydrolytischer Eiweißspaltungsprodukte mit salpetriger Säure (wodurch ja eine Ausschaltung der NH_2-Gruppen erzielt wird) und nachfolgender Oxydation keine Abnahme der Bildung von Blausäure beobachten konnte.

Das Guanidin $C(NH)\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}$ stammt zweifellos aus dem Arginin $C{:}NH\begin{matrix} NH_2 \\ NH{-}CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad CH_2 \\ \quad CH.NH_2 \\ \quad COOH \end{matrix}$; die quantitative Bestimmung desselben in Form des schwerlöslichen Pikrates könnte für die Ermittlung der in Eiweißkörpern enthaltenen Argininmengen Bedeutung gewinnen.

Oxydation glyzylglyzinartiger Ketten.

Das Auftreten der Oxaminsäure $\begin{matrix} CO.NH_2 \\ COOH \end{matrix}$, sowie des Oxamids $\begin{matrix} CO.NH_2 \\ CO.NH_2 \end{matrix}$ bei der Eiweißoxydation bietet ein besonderes Interesse: Wir werden uns vorstellen können, daß der Abbau einer glyzylglyzinartigen Kette in der Weise erfolgen dürfte, daß die Seitenketten der Verbrennung anheimfallen, und nur der letzte Kohlenstoff in Form eines Karboxyles an der Glyzylkette hängen bleibt, schließlich aber auch unter Kohlensäureabspaltung verloren gehen kann:

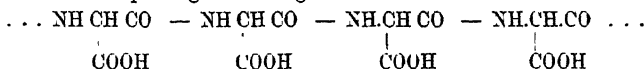
$$\ldots NH\,CH\,CO - NH\,CH\,CO - NH.CH\,CO - NH.CH.CO \ldots$$
$$\quad COOH \qquad\quad COOH \qquad\quad COOH \qquad\quad COOH$$

und weiter:

$$\ldots NH.CH_2\,CO - NH.CH_2.CO - NH.CH_2\,CO - NH.CH_2.CO \ldots;$$

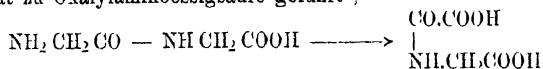
schließlich:

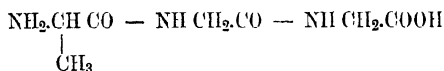
$$\ldots NH.CO\,CO - NH\,CO\,CO - NH.CO.CO - NH.CO.CO \ldots$$

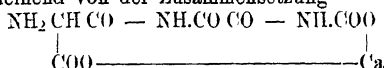
---

[1] TH. LISSIZIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62, S. 226.
[2] R. H. ADERS PLIMMER, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 31, p. 65.

Es ist ersichtlich, daß ein solcher Komplex beim Zerfalle Oxalsäure, Oxaminsäure und Oxamid zu liefern vermag.

Die Oxydation von Glyzglylyzin, die in HOFMEISTERS Laboratorium durchgeführt worden ist, hat zu Oxalylaminoessigsäure geführt[1]:

$$NH_2.CH_2.CO - NH.CH_2.COOH \longrightarrow \begin{array}{l} CO.COOH \\ | \\ NH.CH_2.COOH \end{array}$$

die in meinem Laboratorium durchgeführte Oxydation eines synthetischen Alanylglyzylglyzins[2])

$$\begin{array}{l} NH_2.CH.CO - NH.CH_2.CO - NH.CH_2.COOH \\ \quad | \\ \quad CH_3 \end{array}$$

mit Kalziumpermanganat ergab eine schon kristallisierende, schwer lösliche Kalziumverbindung anscheinend von der Zusammensetzung

$$\begin{array}{l} NH_2.CH.CO - NH.CO.CO - NH.COO \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad | \\ \quad COO\text{———————————}Ca \end{array}$$

Peroxyprotsäuren.

Gerade für die Frage, in welcher Weise die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül miteinander verkettet sind, bietet auch die Untersuchung der intermediären Eiweißoxydationsprodukte ein gewisses Interesse. Es gilt dies insbesondere für die Peroxyprotsäuren MALYS, welche auftreten, wenn man Eiweißkörper bei alkalischer Reaktion und Zimmertemperatur mit Permanganat so lange oxydiert, bis die Oxydation nicht mehr weiterschreitet. Die genauere Untersuchung der Oxydationsprodukte in HOFMEISTERS Laboratorium[3]) hatte gezeigt, daß MALYS Peroxyprotsäure aus einem Gemenge von mindestens drei hochmolekularen Substanzen besteht, die durch fraktionierte Fällung mit Silbernitrat, Bleiessig und Quecksilberazetat voneinander getrennt werden können. Eine weitere Charakterisierung derselben erzielte ich seinerzeit auf dem Wege ihrer Veresterung. Die Peroxyprotsäuren lassen sich nämlich mit Salzsäure in absolut-alkoholischer Lösung unschwer verestern. Diese Ester sind überraschenderweise in Chloroform leicht löslich, trotzdem es sich zweifellos um hochmolekulare Substanzen von eiweißartigem Charakter handelt. Durch Verseifung konnten daraus die Peroxyprotsäuren in anscheinend unverändertem Zustande wieder gewonnen werden und bot die bei Proteinsubstanzen ganz ungewöhnliche Möglichkeit, dieselben, durch eine chloroformlösliche Form hindurch passieren zu lassen, einen wertvollen Behelf zu ihrer Reinigung.

Die Peroxyprotsäuren werden, wie erwähnt, von Permanganat bei niederer Temperatur nicht weiter angegriffen. Nun verlieren sie aber bei andauerndem Kochen mit Barytwasser die Gesamtmenge der (nahezu ein Drittel ihres Moleküls ausmachenden) darin enthaltenen Oxalsäuregruppen. Dabei entstehen amorphe Produkte, die »Desaminoprotsäuren«. Diese bieten dem Permanganat wieder neue Angriffspunkte dar, und die vorher zum Stocken gelangte Oxydation schreitet nunmehr wieder mit großer Lebhaftigkeit weiter.

Kyroprotsäuren.

Ich gelangte so zu einer neuen Kategorie stark saurer, sehr sauerstoffreicher Eiweißderivate, für die ich die Bezeichnung »Kyroprotsäuren« vorgeschlagen habe. Dieselbe ist von dem griechischen Worte »κυρος«, der Kern, abgeleitet und soll andeuten, daß wir es hier mit einem besonders widerstandsfähigen Anteile des Eiweißmoleküls zu tun haben. Durch Fällung mit neutralem Bleiazetat konnten zwei derartige Produkte (A und B) voneinander getrennt werden.

---

1) L. POLLAK (Physiol. chem Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 7.

2) O. EISLER, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd 51.

3) BERNERT, Zeitschr. f. physiol Chem 1898, Bd. 26, S. 272. — EHRMANN, Inaug.-Dissert. Straßburg 1903. — O. v. FÜRTH, Hofmeisters Beitr 1905, Bd. 6, S 296.

Die Kyroprotsäuren A erwiesen sich als hochoxydierte Eiweißspaltungsprodukte, dieselben enthielten im Verhältnis zu ihrem Stickstoffgehalte etwa dreimal mehr Sauerstoff als das Ausgangsmaterial, welches aus Kasein bestanden hatte. Die weitgehende Oxydation bewirkt eine Lockerung innerhalb des Molekularverbandes des Eiweißmoleküls, dieselbe kommt in dem Umstande zum Ausdrucke, daß die Kyroprotsäuren viel leicht abspaltbaren »Säureamidstickstoff« enthalten, der nach vollzogener Hydrolyse in Form von Ammoniak auftritt. Auch ist zum Unterschiede von nativen Eiweißkörpern, ein großer Teil des Stickstoffes durch salpetrige Säure abspaltbar. Bei der Hydrolyse wurde neben viel Oxalsäure und Ammoniak Leuzin und Glutaminsaure aufgefunden, dagegen wurden basische Komplexe darin vermißt, was sich auch schon in dem Umstande geltend machte, daß Phosphorwolframsäure, das Universalfällungsmittel aller basischen Komplexe, nach vollzogener Hydrolyse in der verdünnten Lösung überhaupt keine Fällung bewirkte. Durch diese Feststellung erscheint die Auffassung widerlegt, daß ein »basischer Kern« im Eiweißmolekül enthalten sei, insbesondere erwies sich aber die Annahme unhaltbar, daß die Biuretreaktion der Eiweißkörper an die Intaktheit des Argininkomplexes geknüpft sei. Denn die Kyroprotsäuren geben noch die Biuretreaktion, ohne Arginin zu enthalten.

Auch der seit altersher immer wieder auftauchenden Vorstellung, daß sich der Aufbau des Eiweißmolekules gewissermaßen um einen resistenten, aus zyklischen Komplexen zusammengesetzten Kern gruppiere, waren meine Befunde nicht günstig, da ich nach Hydrolyse der Kyroprotsäure nicht einmal die leicht auffindbare (dem Phenylalanin entstammende) Benzoesaure nachzuweisen vermochte.

Bakterielle Eiweißzersetzung. Wir wenden uns nunmehr einer anderen, sehr interessanten Seite des Eiweißproblems zu, nämlich der bakteriellen Eiweißzersetzung[1], und zwar soll es insbesondere die in physiologischer und pathologischer Hinsicht so wichtige Eiweißfäulnis sein, die uns beschäftigen wird.

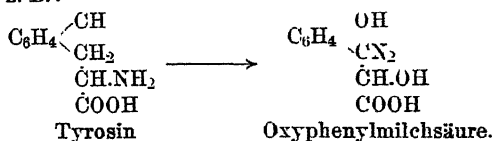
Ebenso wie durch die Wirkung hydrolytischer und oxydativer Agentien, gelingt es bekanntlich auch durch die Wirkung von Mikroorganismen, das Eiweißmolekül in eine große Anzahl von Bruchstucken zu zerlegen. Es ist allmählich gelungen, in den Wust verwirrender Einzelbeobachtungen, welche die Eiweißfäulnis betreffen, einige Ordnung zu bringen und ich werde versuchen, Ihnen das Wesentlichste, was über diesen Gegenstand bekannt ist, in aller Kürze mitzuteilen.

Bei der Eiweißfäulnis kommt es zunächst zu einer hydrolytischen Proteinspaltung, bei der jedoch die einzelnen Bruchstücke alsbald sekundären Veränderungen anheimfallen, und zwar handelt es sich teils um eine mit reduktiven Vorgängen einhergehende Desamidierung[2].

---

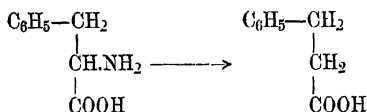
[1]) **Literatur über Eiweißfäulnis:** G. Barger, The simpler natural bases; Monographs on Biochemistry, Longmans Green & Co., London 1914. Derselbe, Darstellung von physiolog. wirksamen Aminen, welche durch Entkarboxylierung aus Aminosäuren hervorgehen. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1915, Bd. I, Teil 8, S. 261 bis 268. — A. Ellinger, Vom Tryptophan ableitbare biochemisch wichtige Verbindungen, ebenda S. 779—806. — M. Guggenheim, Biogene Amine, ebenda 1924, S. 296 ff. und in Buchform J. Springer.

[2]) In ähnlicher Weise, wie durch Fäulnisbakterien, werden Proteine durch die Wirkung von Hefepilzen desamidiert. Es kann zunächst die entsprechende Oxysäure auftreten, z. B.:

$$
\begin{array}{ccc}
C_6H_4\begin{cases} CH \\ CH_2 \end{cases} & & C_6H_4\begin{cases} OH \\ CH_2 \end{cases} \\
\quad CH.NH_2 & \longrightarrow & \quad CH.OH \\
\quad COOH & & \quad COOH \\
\text{Tyrosin} & & \text{Oxyphenylmilchsäure.}
\end{array}
$$

teils um einen oxydativen Abbau, teils endlich um eine Abspaltung von Kohlensäure aus Karboxylgruppen.

Reduktion und Desamidierung.

Um eine mit reduktiven Vorgängen einhergehende Desamidierung handelt es sich beispielsweise, wenn Phenylalanin zu Phenylpropionsäure umgeformt wird:

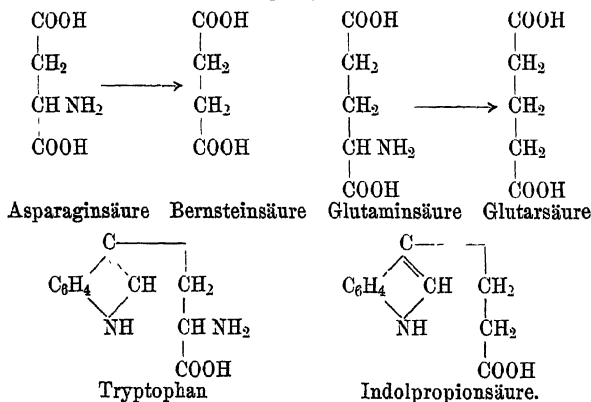
$$\begin{array}{l} C_6H_5-CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH.NH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} C_6H_5-CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; COOH \end{array}$$

Eine typische hydrolytische Desamidierung würde zum Ersatze der Aminogruppe durch ein Hydroxyl führen: $R.NH_2 + H.OH = R.OH + NH_3$; es muß daher noch eine Reduktion mitspielen, um das Hydroxyl zu beseitigen.

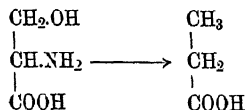
Das gleiche Schema gilt für den Übergang von Asparagin- und Glutaminsäure in Bernsteinsäure, bzw. Glutarsäure, sowie auch für die Umwandlung von Tryptophan in Indolpropionsäure, von Histidin (Imidazolylalanin) in Imidazolylpropionsäure:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \qquad \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Asparaginsäure Bernsteinsäure Glutaminsäure Glutarsäure

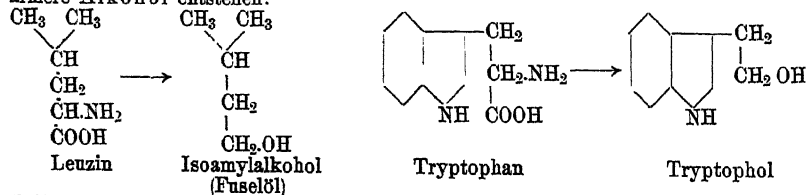
$$\begin{array}{l} C_6H_4 \langle C(=CH)-NH \rangle \\ \quad | \\ CH_2 \\ | \\ CH\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \qquad \begin{array}{l} C_6H_4 \langle C(=CH)-NH \rangle \\ \quad | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Tryptophan Indolpropionsäure.

Um einen typischen reduktiven Vorgang handelt es sich ferner auch bei der von Brasch beobachteten Umwandlung des Serins in Propionsäure:

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Aus der Oxysäure kann jedoch unter CO_2-Abspaltung der um einen Kohlenstoff ärmere Alkohol entstehen:

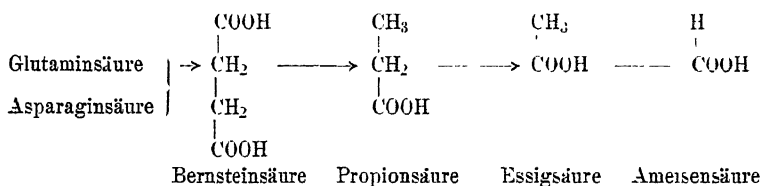
$$\begin{array}{l} CH_3\;\;CH_3 \\ \quad\;\; \backslash\,/ \\ \quad\; CH \\ \quad\; CH_2 \\ \quad\; CH.NH_2 \\ \quad\; COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3\;\;CH_3 \\ \quad\;\; \backslash\,/ \\ \quad\; CH \\ \quad\; | \\ \quad\; CH_2 \\ \quad\; | \\ \quad\; CH_2.OH \end{array} \qquad \begin{array}{l} C_8H_6N-CH_2 \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad CH_2.NH_2 \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} C_8H_6N-CH_2 \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad CH_2\,OH \end{array}$$

Leuzin Isoamylalkohol (Fuselöl) Tryptophan Tryptophol

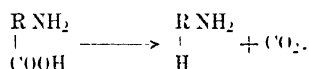
F. Ehrlich (Breslau) und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem. Ges 1906, Bd. 39, S. 4072; 1911, Bd. 44, S. 139, 888; 1912, Bd. 45, S. 1006.

Als weitere Phase kann sich nun an diesem Desamidierungsvorgang ein oxydativer Abbau anschließen, der zu einer Verkürzung der aliphatischen Ketten führt.

Oxydativer Abbau der Aminosäuren.

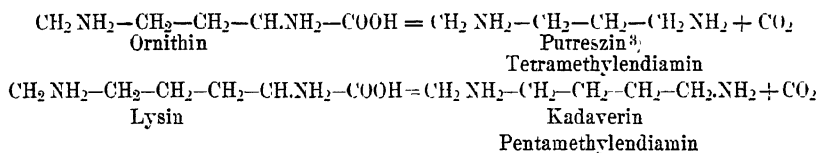
Daß oxydative Prozesse bei der Fäulnis sich wirklich abspielen können, geht mit Sicherheit aus zahlreichen neueren, insbesondere von CARL NEUBERG und seinen Mitarbeitern herrührenden Untersuchungen hervor, die isolierte Aminosäuren der Fäulnis unterworfen haben. Wir entnehmen aus diesen und anderen Arbeiten[1]) daß z. B. der Abbau der Asparaginsäure und Glutaminsäure ungefähr in folgender Art verlaufen kann:

$$\begin{array}{llllllll} & COOH & & CH_3 & & CH_3 & & H \\ & | & & | & & | & & | \\ \text{Glutaminsäure} \rightarrow & CH_2 & \longrightarrow & CH_2 & \longrightarrow & COOH & \longrightarrow & COOH \\ & | & & | & & & & \\ \text{Asparaginsäure} & CH_2 & & COOH & & & & \\ & | & & & & & & \\ & COOH & & & & & & \\ & \text{Bernsteinsäure} & & \text{Propionsäure} & & \text{Essigsäure} & & \text{Ameisensäure} \end{array}$$

Eine weitere für die Fäulnisvorgänge durchaus charakteristische Art, in der Aminosäuren weiter verändert werden, ist die Abspaltung von Kohlensäure aus ihrem Karboxyle unter Bildung von Aminen:

Bildung von Aminen aus Aminosäuren.

$$\begin{array}{l} R\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R\,NH_2 \\ | \\ H \end{array} + CO_2.$$

Wir verdanken die Erkenntnis dieses Vorganges einer wichtigen Entdeckung ELLINGERS[2]), welcher den Zusammenhang zweier längst bekannter Fäulnisbasen, des Putreszins und des Kadaverins mit dem Ornithin bzw. Lysin aufgeklärt hat:

$$\underset{\text{Ornithin}}{CH_2NH_2-CH_2-CH_2-CH.NH_2-COOH} = \underset{\text{Putreszin}^{3)} \text{ Tetramethylendiamin}}{CH_2NH_2-CH_2-CH_2-CH_2NH_2} + CO_2$$

$$\underset{\text{Lysin}}{CH_2NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH.NH_2-COOH} = \underset{\text{Kadaverin Pentamethylendiamin}}{CH_2NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.NH_2} + CO_2$$

Man hat seitdem eine Reihe ähnlicher Vorgänge kennen gelernt, so den Übergang von Phenylalanin in Phenyläthylamin, von Tyrosin in Oxyphenyläthylamin und, nach einer Entdeckung ACKERMANNS[4]), den Übergang von Histidin in Imidazolyläthylamin[5]):

---

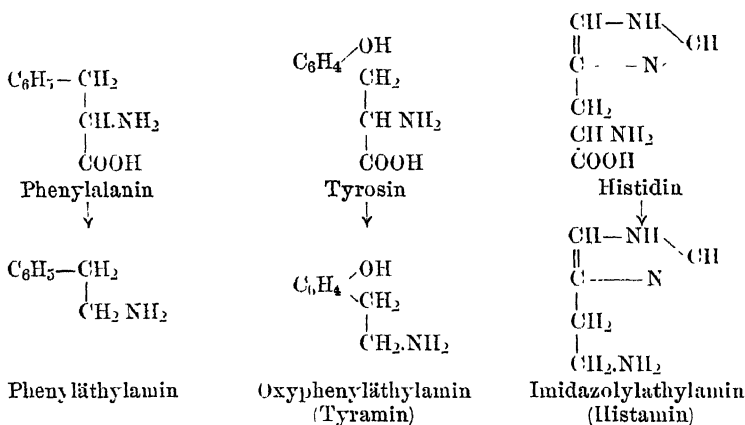
1) W. BRASCH und C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd 13, S. 290. — W BRASCH, ebenda 1909, Bd 18, S 380. — C NEUBERG und C CAPPEZUOLI ebenda 1908, Bd 18, S 424. — C NEUBERG, ebenda 1909, Bd. 18, S. 431. — L BORCHHARDT, Zeitschr. f physiol. Chem 1909, Bd 59, S. 96. — P. NEWIASKY, Arch. f. Hygiene, Bd. 66, S 209.

2) A. ELLINGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1899, Bd. 31, S. 3183; 1900, Bd. 32, S. 3543. Zeitschr. f. physiol. Chem 1900, Bd 29, S. 334.

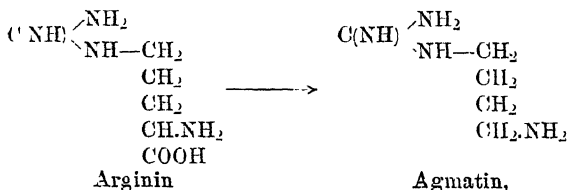
3) Interessanterweise ist ein vierfach methyliertes Putreszin von WILLSTADTER und HEUBNER (Ber. d deutsch. chem. Ges. 1907, Bd 40. S. 3869) in einer Hyoszymusart gefunden worden.

4) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65, S. 504.

5) Histidin wird durch Bakterien aus gefaulter Thymus quantitativ in Imidazolyläthymin übergeführt (Patent von Hoffmann, La Roche & Co., Grenzach, 19. Oktober 1911.)

Phenylalanin	Tyrosin	Histidin
$C_6H_5-CH_2$ $CH.NH_2$ $COOH$	$C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2}$ $CH\,NH_2$ $COOH$	$CH-NH\rangle CH$ $C - - N$ CH_2 $CH\,NH_2$ $COOH$
↓	↓	↓
$C_6H_5-CH_2$ $CH_2\,NH_2$	$C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2}$ $CH_2.NH_2$	$CH-NH\rangle CH$ $C ——— N$ CH_2 $CH_2.NH_2$
Phenyläthylamin	Oxyphenyläthylamin (Tyramin)	Imidazolylathylamin (Histamin)

Hierher gehört ferner der von KOSSEL entdeckte Übergang des Arginins in »Agmatin«; welches letztere seinerseits Putreszin zu liefern vermag[1]):

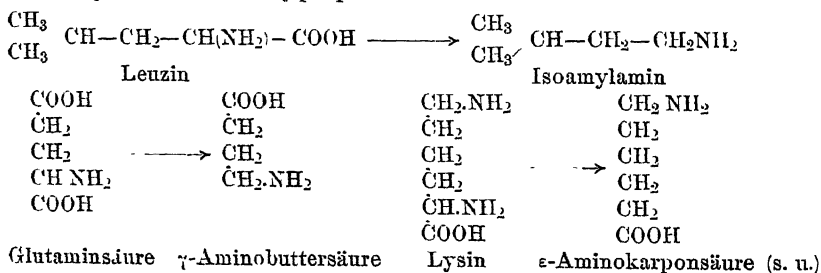
$$C(NH)\langle^{NH_2}_{NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH.NH_2-COOH} \longrightarrow C(NH)\langle^{NH_2}_{NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.NH_2}$$

Arginin → Agmatin,

sowie auch die Bildung von Isobutylamin $\frac{CH_3}{CH_3}\rangle CH-CH_2NH_2$ aus Aminoisovaleriansäure[2]), von Isoamylamin aus dem Leuzin[3]), von γ-Aminobuttersäure aus der Glutaminsäure[4]), von β-Alanin aus Asparaginsäure[5]), von Indoläthylamin aus Tryptophan

$$\frac{CH_3}{CH_3}\rangle CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH \longrightarrow \frac{CH_3}{CH_3}\rangle CH-CH_2-CH_2NH_2$$

Leuzin → Isoamylamin

Glutaminsäure		γ-Aminobuttersäure	Lysin		ε-Aminokarponsäure (s. u.)
$COOH$ CH_2 CH_2 $CH\,NH_2$ $COOH$	⟶	$COOH$ CH_2 CH_2 $CH_2.NH_2$	$CH_2.NH_2$ CH_2 CH_2 CH_2 $CH.NH_2$ $COOH$	⟶	$CH_2\,NH_2$ CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 $COOH$

---

1) A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 257. Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie, 17. Mai 1910. Vgl. auch: Synthese des Agmatin, Zeitschr f. physiol. Chem. 1910, Bd. 68, S. 170 — H. REINWEIN und L. H. KOCHINSKI (Würzburg), Zeitschr. f. Biol. 1924, Bd. 81, S. 291.

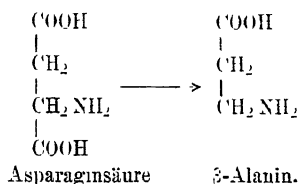
2) C. NEUBERG und KARCZAG, Biochem. Zeitschr 1909, Bd. 18, S. 434.

3) ROSENHEIM, Journ. of Physiol. 1909, Bd. 38, S 337. — BARGER und WALPOLE, ebenda 1909, S 343.

4) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 273. — D. ACKERMANN und FR KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 266.

5) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 56, S. 87 — E. ABDERHALDEN und A. FODOR, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 85.

$$\begin{array}{ccc} COOH & & COOH \\ | & & | \\ CH_2 & & CH_2 \\ | & \longrightarrow & | \\ CH_2NH_2 & & CH_2NH_2 \\ | & & \\ COOH & & \end{array}$$

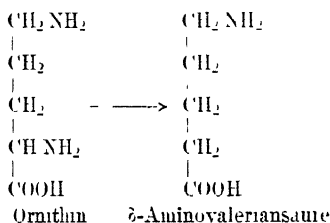
Asparaginsäure β-Alanin.

Von der Umwandlung des Tryptophans in Indol und Skatol wird bei anderer Gelegenheit die Rede sein.

Auch einfache Amine sind bei bakterieller Spaltung von Eiweißkörpern gefunden worden. So das Methylamin $CH_3.NH_2$, das Dimethylamin $\frac{CH_3}{CH_3}>NH$ und das Trimethylamin $CH_3-N(CH_3)(CH_3)$, welche Substanzen EMMERLING bei der Zersetzung der Gelatine durch den Bazillus fluorescens liquefaciens, sowie bei derjenigen des Fibrins durch Streptokokken angetroffen hat.

δ-Aminovaleriansäure und ε-Aminokapronsäure.

Einem Spaltungsvorgange besonderer Art verdankt die δ-Aminovaleriansäure ihre Entstehung. Dieselbe ist zuerst von E. und H. SALKOWSKI in gefaulten Eiweißsubstanzen aufgefunden und später von ACKERMANN[1] mit dem von ihm aus gefaultem Pankreas erhaltenen Putridin identifiziert worden. Diese Verbindung kann durch Aufspaltung des Ringes der α-Pyrrolidinkarbonsäure entstanden sein[2]. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß sie auch dem Ornithin also in letzter Linie dem Arginin entstammen kann, aus dem sie ACKERMANN gewann als er dasselbe bei Gegenwart von Zucker und Pepton faulen ließ.

$$\begin{array}{ccc} CH_2NH_2 & & CH_2NH_2 \\ | & & | \\ CH_2 & & CH_2 \\ | & & | \\ CH_2 & \longrightarrow & CH_2 \\ | & & | \\ CHNH_2 & & CH_2 \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Ornithin δ-Aminovaleriansäure

In dem von BRIEGER neben zahlreichen anderen »Ptomainen« beschriebenen Mydotoxin glaubt ACKERMANN eine ε-Aminokapronsäure zu erkennen, welche sich vom Lysin in ganz analoger Weise ableitet (s. o.).

Von besonderer Wichtigkeit sind die aus der bakteriellen Zersetzung der zyklischen Eiweißkomplexe hervorgehenden Produkte. Wir wollen das Wichtigste, das darüber bekannt ist, uns in Kürze vergegenwärtigen.

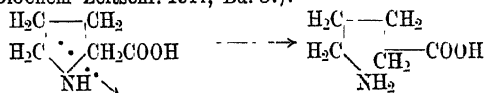
Bakterielle Zersetzung des Tryptophans.

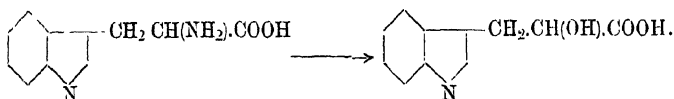
Wir wollen mit dem Tryptophan beginnen: Die Untersuchungen des japanischen Forschers SASAKI[3]) haben ergeben, daß als Desamidierungsprodukt desselben die Indolmilchsäure auftreten kann:

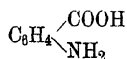
---

1) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 56, S. 305; Bd. 60, S. 482. 1910, Bd. 69, S. 273.

2) Es ist NEUBERG gelungen Prolin durch Fäulnis in δ-Aminovaleriansäure überzuführen (Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 37):

$$\begin{array}{l} H_2C—CH_2 \\ H_2C \quad CH.COOH \\ \quad NH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} H_2C—CH_2 \\ H_2C \quad CH_2—COOH \\ \quad NH_2 \end{array}$$

3) T. SASAKI und J. OTSUKA, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 121. — T. SASAKI, Tokyo Journ. of Biochem. Vol. 2, p. 253.

$C_8H_6N \cdot CH_2 \, CH(NH_2).COOH \longrightarrow C_8H_6N \cdot CH_2.CH(OH).COOH.$

Es kann aber auch zu einer Sprengung des Pyrrolkernes kommen, und, indem das Stickstoffatom und ein C-Atom desselben am Benzolkerne hängen bleiben, resultiert die Amidobenzoesäure oder Anthranilsäure

$$C_6H_4\begin{matrix} COOH \\ NH_2 \end{matrix}$$

Bakterielle Zersetzung des Tyrosins.

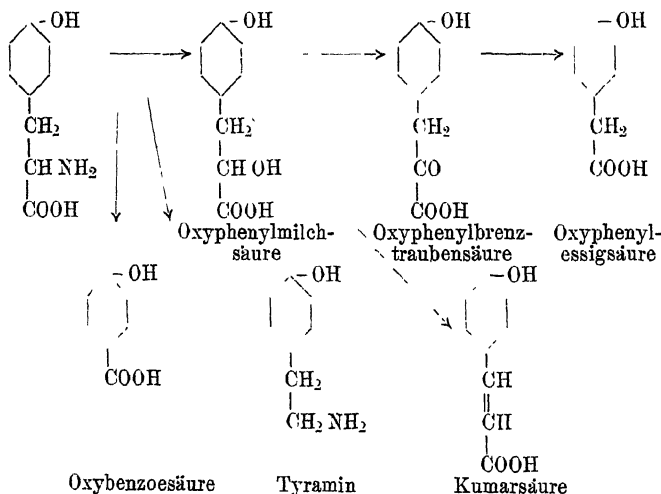
Die bakterielle Zersetzung des Tyrosins kann, wie aus den Untersuchungen der Schule SASAKIS[1]) hervorgeht, zu mannigfachen Produkten führen:

$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH\,NH_2 \cdot COOH \longrightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH\,OH \cdot COOH \longrightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH \longrightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$

Oxyphenylmilchsäure, Oxyphenylbrenztraubensäure, Oxyphenylessigsäure

$HO \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ — Oxybenzoesäure

$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2\,NH_2$ — Tyramin

$HO \cdot C_6H_4 \cdot CH = CH \cdot COOH$ — Kumarsäure

Weitaus das interessanteste dieser Produkte ist das Tyramin.

Man ist darauf aufmerksam geworden, daß manche durch Kohlensäureabspaltung aus Aminosäuren entstandene basische Produkte bei intravenöser Injektion den Blutdruck zu erhöhen vermögen und Wirkungen entfalten, die an diejenigen des Adrenalins erinnern. Es gilt dies z. B. für das Isoamylamin, das Imidazolyläthylamin, insbesondere aber für das Hydroxyphenyläthylamin, und es ist wahrscheinlich, daß Präparaten dieser Kategorie in der Pharmakologie der Zukunft eine wichtige Rolle beschieden sein dürfte. Das aus dem Histidin abgeleitete Imidazolyläthylamin ist eine der in Mutterkornextrakten enthaltenen wirksamen Substanzen[2]).

(Tatsächlich sind im Ergotin eine ganze Reihe von dem Eiweißmoleküle entstammenden Basen enthalten: Tyramin, Histamin, Phenyläthylamin, Isoamylamin, Kadaverin, Putreszin und Agmatin.)

---

[1]) K. HIRAI, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 114, Bd. 135, S. 299. — M. KAGAYAMA, Acta Scholae Med. Kioto 1916/17, Bd. 1. — M. TSUDIJ, ebenda. — H. AMATSEE und M. TSUDIJ, ebenda 1918, Bd. 2.

[2]) D. ACKERMANN und KUTSCHER, Zeitschr. f. Biol. 1910, Bd. 54, S. 387. — G. BARGER and WALPOLE, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 38, p. 343. — H. H. DALE and W. E. DIXON, ebenda 1909, Vol 39, p. 25. — G. BARGER and H. H. DALE, ebenda Vol. 40, Proc. June 18. 1910; 1911. Vol. 41, p. 499. — H. H. DALE and P. P. LAIDLOW, ebenda 1910, Vol. 41, p. 318. — BARBOUR, Journ. of Pharm. 1913, Vol. 4.

Was speziell das Tyramin betrifft, wirkt dieses blutdrucksteigernd, kontrahierend auf den schwangeren Uterus; es bewirkt Exophthalmus und Dilatation der Pupille, Tränen-, Schweiß- und Speichelsekretion[1]; dagegen hemmt es angeblich die durch Pilokarpin ausgelöste Pankreassekretion[2]. Es bewirkt auf dem Wege des vegetativen Nervensystems Glykogenmobilisierung, Glykosurie und Erhöhung des Gaswechsels[3], ferner Anämie und Eisenablagerung in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark[4].

Es ist eine den Zoologen wohlbekannte Tatsache, daß der Speichel der Zephalopoden ein heftiges Gift enthält, welches diese Tiere befähigt, ihre Beute schnell wehrlos zu machen. Setzt man z. B. zu einem hungrigen Oktopus eine Krabbe ins Bassin so stürzt sich der Pulp sofort auf dieselbe und preßt sie gegen seine Mundöffnung. Wird jetzt der anscheinend unverletzte Krebs aus der Umarmung des Pulpen gelöst, so macht er noch einige zuckende Bewegungen und fällt tot auf den Rücken[5]. HENZE hat nun interessanterweise festgestellt, daß dieses Gift identisch mit dem Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) sei, welches aus dem Tyrosin durch Kohlensäureabspaltung hervorgeht[6]. Nach BOTTAZZI[7]) dürfte das Gift des Oktopus-Speichels ein Gemenge von Tyramin und Histamin sein.

Histamin.

Wir wenden unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem Histamin (Imidazolyläthylamin) CH ⟨NH—CH ‖ N—C(—CH₂—CH₂NH₂)⟩ zu.

$$CH\begin{matrix} NH-CH \\ \| \\ N-C \\ | \\ CH_2-CH_2NH_2 \end{matrix}$$

Das Bakterium Coli wandelt Histidin anscheinend nur dann in Histamin um, wenn eine Kohlenstoffquelle etwa in Form von Zucker, Glyzerin u. dgl. vorhanden ist. Ein saures Medium (z. B. Milchsäurebildung durch Zuckervergärung) ist dabei Bedingung. KÖSSLER und HANKE[8]) haben gelehrt, das Histamin, das sich vom Histidin durch Extraktion mit Amylalkohol bei alkalischer Reaktion trennen läßt, kolorimetrisch mit Hilfe der Diazoreaktion zu bestimmen. Man weiß, daß es sich in kleinen Mengen (einige Milligramm in 100 g Kot) stets im Dickdarminhalte findet. Beim Durchgange durch die Darmwand scheint es aber in seiner Wirkung abgeschwächt zu werden und jedenfalls ist seiner angeblichen physiologischen »Hormonwirkung« gegenüber Skepsis am Platze[9]. Die Annahme, es sei mit dem wirksamen Bestandteile des Hypophysenhinterlappens identisch, hat sich freilich nicht bestätigt, nach Angaben J. J. ABELS[10]) (des verdienstvollen Pharmakologen der John-Hopkins-University) ist es aber ein außerordentlich verbreiteter Bestandteil tierischer Gewebsextrakte sowie auch in durch Fermentspaltung aus tierischen und pflanzlichen Proteinen gewonnenen Produkten (z. B. Witte-Pepton, Erepton) enthalten und demzufolge ein regelmäßiger Bestandteil unserer Nahrung.

---

1) BARGER und Mitarbeiter.
2) M. KAGAYAMA l. c.
3) J. ABELIN (Labor. v. Asher), Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 129, S. 1.
4) F. IWAO, Acta Scholae Med. Kioto 1916, Bd. 1.
5) R. KRAUSE, Zentralbl. f. Physiol. 1895, S. 9.
6) M. HENZE (Zoolog. Station Neapel), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 87.
7) F. BOTTAZZI und V. VALENTINI, Arch. di Scienze biol. 1924, Tome 6, S. 153.
8) K. KÖSSLER und M. T. HANKE (Chicago), Journ. biol. Chem. 1919, Vol. 39. — M. T. HANKE und K. KOSSLER, ebenda 1924, Vol. 59, p. 879, 889.
9) POPIELSKI (polnisch), Ronas Ber. 1920, Bd. 4, S. 332.
10) J. J. ABEL and G. KUBOTA, Journ. of Pharm. 1919, Vol. 13, p. 243.

Was die Wirkungsweise des Histamins betrifft, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir es hier mit einem physiologisch recht »differenten« und giftigen Produkte zu tun haben. Bereits 1 Milligramm bewirkt bei Meerschweinchen Krampf der kleinen Bronchien, der schließlich zur Erstickung führt, Uteruskontraktion, ferner Sekretion der Tränen, des Speichels, des Magen- und Pankreassaftes. Subkutane Injektion einer kleinen Histaminmenge bewirkt beim Menschen starke Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiete (Sympathikuslähmung) Kontraktionen des Magens, etwa wohl auch Asthma infolge Kontraktion der Bronchialmuskulatur[1]). Wir könnten uns sehr wohl vorstellen, daß das Histamin vielleicht einerseits eine wichtige Rolle als Reizmittel für die Magendarmmuskulatur spiele, andererseits aber unter pathologischen Bedingungen, wenn abnorm große Mengen davon in Zirkulation gelangen, möglicherweise zu unangenehmen Zufällen Anlaß bieten könnte.

Fäulnisbasen von unbekannter Konstitution.

Außer diesen wohlcharakterisierten Produkten sind noch sehr zahlreiche basische Fäulnisprodukte unbekannter Konstitution beschrieben worden, welche unter den antiquierten Sammelbegriff der »Ptomaine« fallen[2]) Namentlich im Marburger physiologischen Institute, wo die Technik der Basentrennung dank den Bemühungen KUTSCHERS, STEUDELS und ACKERMANNS zu einem sehr hohen Grade von Vollkommenheit gediehen ist, sind zahlreiche derartige Produkte aufgefunden worden. Die genaue Charakteristik derselben ist, trotzdem es sich meist um gut kristallisierende Substanzen handelt, durch die geringe Menge, in der sie zugänglich sind, hochgradig erschwert.

Um nur einige Beispiele aus der älteren und neueren Literatur zu nennen, erwähne ich das Neuridin BRIEGERS, welches vielleicht mit dem Kadaverin identisch ist[3])

Interessant ist eine aus faulenden Oktopusmuskeln dargestellte Base $C_8H_{11}N$, welche bei der Oxydation Nikotinsäure, d. i. Pyridinkarbonsäure liefert und damit ihre Zugehörigkeit zur Pyridinreihe offenbart[4]).

Eine von ACKERMANN aus faulem Pankreasgewebe gewonnene Base, das Viridinin $C_8H_{12}N_2O_3$, ist durch die intensiv grüne Färbung ihres Chlorides ausgezeichnet und wird von Goldchlorid in Form schwarzgrüner oder schwarzgelber Kristallblätter gefällt[5]).

Man ist nicht ohne weiteres berechtigt, jede Fäulnisbase als Eiweißderivat anzusehen Können ja doch, wenn wir z. B. Pankreasgewebe oder Hefe faulen lassen, auch andere Gewebsbestandteile, insbesondere die Nukleinsäuren und die sogenannten »Extraktivstoffe«, an der Bildung basischer Produkte beteiligt sein.

Das physiologische Interesse, welches das Studium der Vorgänge der Eiweißfäulnis bietet, und das groß genug war, um Biochemiker vom Range BAUMANNS und NENCKIS zu veranlassen, einen nicht unerheblichen Teil ihrer Lebensarbeit diesem Probleme zu widmen, wird noch durch den Umstand erhöht, daß, wie ELLINGER[6]) betont hat, eine Reihe von Analogien zwischen den Vorgängen des intermediären Stoffwechsels und der Eiweißfäulnis bestehen, welche die Hoffnung rechtfertigen, daß das Studium der letzteren auch die Stoffwechsellehre mit neuen Gesichtspunkten bereichern werde.

Toxizität der Eiweißfäulnisprodukte.

Man ist früher an die Untersuchung der Fäulnisprodukte in der Hoffnung herangegangen, die Giftstoffe, mit denen pathogene Bazillen den Organismus überschwemmen, in Form kristallisierbarer Verbindungen fassen

---

1) P. SCHENK (Med. Klin. Breslau), Arch. exp. Pathol. 1921, Bd. 89.

2) **Literatur:** SAMUELY, Handb. d Biochem. 1910, Bd. 1, S. 483—489, 796—801. — ACKERMANN, Handb. der biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S 1001—1043.

3) D. ACKERMANN. Handb. d. biochem. Arbeitsmeth 1910, Bd. 2, S. 1027.

4) OECHSNER DE CONINCK, Compt. rend 1888, Tome 106, p. 858, 1605.

5) D. ACKERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem 1908, Bd. 57, S. 28.

6) A. ELLINGER, Ergebn. d. Physiol 1907, Bd. 6, S. 56.

und chemisch charakterisieren zu können. Diese Hoffnungen haben sich nur in sehr geringem Maße verwirklicht, und die Rolle, die derartigen »Ptomainen« bisher in der Entwicklung der Pathologie beschieden war, ist keine sonderlich imposante. Man hat sich mit einer gewissen Resignation damit abgefunden, daß die wichtigsten Stoffwechselprodukte pathogener Mikroorganismen, wie z. B. das Diphterietoxin und das Tetanustoxin, vorderhand der »kolloidalen« Sphäre angehören oder doch einstweilen von derselben nicht losgelöst werden können und einer exakten chemisch-analytischen Charakterisierung noch nicht zugänglich sind.

Es soll damit nicht gesagt sein, daß die Produkte der Ptomainkategorie deswegen alle physiologisch durchaus indifferent sind. Es ist dies keineswegs der Fall. Ich erinnere z. B. nur an das von EDWIN FAUST[1] aus faulender Hefe dargestellte, dem Kadaverin $C_5H_{14}N_2$ anscheinend nahe verwandte Sepsin $C_5H_{14}N_2O_2$, welches bei Tieren eine heftige, mit blutigen Durchfällen einhergehende Entzündung des Magendarmtraktes hervorruft.

Zweifellos wird die Toxizität der Eiweißfäulnisprodukte im allgemeinen erheblich überschätzt. Versuche an Katzen haben ergeben, daß Genuß selbst großer Mengen verdorbenen Fleisches zwar allenfalls Erbrechen und leichte Verdauungsstörungen, sonst aber keine richtigen Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Es scheint, daß es eigentlich keine Vergiftung durch faulende Nahrungsmittel, vielmehr nur eine solche durch pathogene Keime gibt[2].

Es dürfte dies auch für den menschlichen Organismus gelten. Zum mindesten erinnere ich mich, gelesen zu haben, daß es für die Eskimos keinen delikatern Leckerbissen gibt, als Seehundsköpfe, welche bereits monatelang sich im Stadium der Fäulnis befinden und schließlich gilt Ähnliches auch in Europa in bezug auf gewisse Käsesorten, deren Faulnisaroma mit teuerem Gelde bezahlt wird.

Bedeutung der Mikroorganismen für die Ernährungsvorgänge

Zu den vielen Fragen, die von PASTEUR aufgerollt worden sind und deren Bedeutung dem weitausschauenden Blicke dieses großen Naturforschers nicht zu entgehen vermochte, gehört auch die Frage, welche Rolle den kleinen Gästen, die der Wirbeltierdarm in so ungeheurer Menge beherbergt, im normalen Haushalte des Organismus denn eigentlich zukommt, ob es sich hier um unnütze Schmarotzer handle oder ob eine Art Konsortialverhältnis zwischen Mikroorganismen und dem Tiere, in dessen Darm sie leben, bestehe, bei dem sowohl Wirt wie Gäste auf ihre Rechnung kommen. Man hat sich schließlich direkt die Frage vorgelegt, ob denn normale Entwicklung und Leben ohne die Anwesenheit von Mikroorganismen im Darme für Wirbeltiere überhaupt auf die Dauer möglich sei.

Diese Frage muß, trotz gegenteiliger Behauptungen[3], entschieden bejaht werden. Es ist mit unendlicher Mühe gelungen, steril ausgebrütete Hühner, sowie junge Meerschweinchen und Ziegen, die durch Kaiserschnitt an das Licht des Tages gefördert, in steriler Luft und mit steriler Nahrung aufgezogen worden waren, zu normaler Entwickelung zu bringen[4].

---

[1] E. FAUST, Arch. f. exp. Path. 1904, Bd. 51, S. 248.

[2] W. G. SAVAGE, Journ. of Hygiene 1921, Vol. 20.

[3] M. SCHOTTELIUS (Hygien. Inst. Freiburg), Arch. f. Hygiene 1908, Bd. 67. — MORO, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62.

[4] G. NUTTALL und H. THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1895—1897, 21 bis 23. — M. COHENDY, Ann. Jnst. Pasteur 1912, S. 26. — KUSTER, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte 1914.

Giftigkeit des Darminhaltes.

Das Gegenstück zu der soeben erörterten Frage bildet das Problem der **Giftigkeit des Darminhaltes**[1]) und des Eindringens toxischer, bei der Eiweißfäulnis gebildeter Produkte in den allgemeinen Kreislauf. Es ist dies im ganzen ein sehr wenig erquickliches Kapitel, dessen Bearbeitung vielfach durch Abwesenheit der nötigen Kritik schwer gelitten hat. Daß bei der Eiweißfäulnis toxische Substanzen auftreten können, ist nicht zu leugnen und nach dem vorhin über die Giftigkeit mancher Amine Gesagten selbstverständlich. Begreiflich ist es auch, daß Fleischnahrung die Eiweißfäulnis und damit auch die Giftigkeit des Darminhaltes unter Umständen steigert und daß man etwa bei Ileus eine reichliche Anhäufung toxischer thermostabiler Fäulnisprodukte im stagnierenden Darminhalte findet[2]). Die Behauptung, daß der Darminhalt für die eigene Tierspezies ungiftig, für fremde dagegen giftig sei, hat sich nicht bestätigt. Inwieweit derartige toxische Eiweißspaltungsprodukte aus dem Darme tatsächlich resorbiert werden, und welche von denselben eine sogenannte »Autointoxikation« wirklich herbeiführen können, läßt sich vorderhand unmöglich entscheiden[3]).

Alle diese Fragen haben insofern an Aktualität gewonnen, als der Name eines berühmten Naturforschers, des Bakteriologen Metschnikoff, mit der Idee in Zusammenhang gebracht worden ist, daß eine chronische Vergiftung des Organismus durch die vom Darm her beständig resorbierten Fäulnisstoffe das menschliche Leben abkürze und ein vorzeitiges Greisenalter herbeiführe Diese Idee basiert einerseits auf der Beobachtung, daß »Joghurt« (eine durch den sogenannten »bulgarischen Bazillus« in eine besondere Art milchsaurer Gährung versetzte Milch) die Eiweißfäulnis im Darme stark herabsetzt, weil dieser Gärungserreger andere Mikroorganismen überwuchert; anderseits stützt sie sich aber auf die Behauptung, daß in der Heimat des Joghurt, in Bulgarien, unter den Landbewohnern auffallend viele sehr alte Leute leben und Hundertjährige nicht sehr selten sein sollen.

Es dürfte sich empfehlen, zunächst diese letztere Ausgangsbeobachtung, ob nämlich Menschen, die regelmäßig Joghurt zu sich nehmen, wirklich älter werden als andere, durch genaue statistische Erhebungen sicherzustellen. Leider dürfte schon dieses Postulat in praxi nicht leicht zu verwirklichen sein. Und dann ergibt sich erst die weitere sehr schwierige Frage, inwieweit denn gerade der Joghurt und nicht irgendwelche andere Eigentümlichkeiten der Rasse und Lebensweise für die Langlebigkeit verantwortlich zu machen seien. Die gegebene Anregung mag man aber immerhin als solche gelten lassen. Ist es doch das gute Recht der Menschheit, sich des großen Allbezwingers mit allen ihr zugänglichen Mitteln zu erwehren, und es wäre sicherlich sehr erfreulich, wenn ein so einfaches Pharmakon, wie vergorene Milch, sich ihr als wirksames Kampfmittel erweisen sollte.

---

[1]) H. Roger et M Garnier, Revue méd. 1910, Tome 30. — G. H. Whipple, H. B. Stone und B. M. Bernheim (John Hopkins med. School), Journ. exp. Med. 1913, Vol. 17. — J. A Hartwell (Cornell Univ. New York), ibid. 1913, Vol. 18.

[2]) Clairmont und Ranzi, Arch f. klin Chirurgie 1909, Bd. 73, S 696.

[3]) Vgl H Roger et M. Garnier, C. R. Soc. de Biol. 1905, Tome 59, p. 388, 674, 677. — Roger et Josué, ibid. 1906, Tome 60, p. 580. — Charrin et le Play, Compt. rend. 1905, Tome 141, p. 136. — Kulbs (med Klinik Kiel), Arch. f. exper. Path. 1906, Bd. 55, S. 73. — A. Falloise. Arch. intern de Physiol. Bd. 5, S. 150, zit. Jahresber. f. Tierchemie 1907, Bd. 37, S. 459. — E. Bloch, Biochem. Zeitschr. 1908, S. 9, 498.

VI. Vorlesung.

Albumosen und Peptone.

Protamine und Histone.

Allgemeine Eigenschaften der Albumosen und Peptone

Unter der Bezeichnung »Albumosen« und »Peptone« versteht man durch fermentative Eiweißspaltung entstandene hochmolekulare Bruchstücke des Proteinmoleküles.

Die Albumosen geben die Biuretreaktion mit einer schöneren roten Färbung als die typischen Eiweißkörper. Sie sind durch Siedehitze nicht koagulabel und behalten auch unter Alkoholeinwirkung in der Regel ihre Löslichkeit in Wasser. Sie diffundieren vermöge ihres kleineren Moleküles weit leichter als die gewöhnlichen Proteine. Sie sind durch Ammonsulfat aussalzbar; Zusatz von ein wenig Mineralsäure begünstigt die Fällung. Durch Phosphorwolframsäure und viele andere Basenfällungsmittel werden sie niedergeschlagen. Manche Niederschläge (wie z. B. die Fällungen durch Salpetersäure, sowie durch gelbes Blutlaugensalz unter Essigsäurezusatz) sind durch ein charakteristisches Verhalten beim Erwärmen ausgezeichnet, insofern sie in der Siedehitze in Lösung gehen, um beim Erkalten wieder auszufallen.

Als »Peptone« bezeichnet man Bruchstücke des Eiweißmoleküles, die zwar noch hochmolekular, aber immerhin kleiner sind als die Albumosen und den Übergang zu den chemisch wohlcharakterisierten, aus wenigen Aminosäuren zusammengesetzten Polypeptiden (s. u.) bilden. Sie geben noch die Biuretreaktion und werden nur noch durch die kräftigsten Basenfällungsmittel, wie Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, sowie durch Gerbsäure gefällt. Viele andere Eiweißfällungsmittel versagen ihnen gegenüber, so die Salpetersäure, das gelbe Blutlaugensalz und das Ammonsulfat[1]).

Es gibt wohl wenige Kapitel der physiologischen Chemie, die so sehr geeignet sind, die Schnelligkeit zu veranschaulichen, mit der sich wissenschaftliche Anschauungen im rastlosen Wandel unserer Zeiten ändern, wie die Lehre von den Albumosen und Peptonen. Es stimmt mich immer nachdenklich, wenn ich mir vergegenwärtige, wie wenig von dem allen, was ich als Student mit saurer Mühe mir einst zu eigen gemacht habe, heute noch Geltung besitzt, und wie so viele von den Fragen und Problemen, die noch von der vorigen Physiologengeneration mit Leidenschaft verfochten und umstritten worden sind, für uns heute Sinn und Bedeutung

[1]) Neuerdings hat man bei der fraktionierten Analyse der Produkte unvollständiger Eiweißspaltung unterschieden: a) Proteine, fällbar durch Trichloressigsäure; b) Metaproteine, bei p_h6 spontan ausfallend; Proteosen, fällbar durch Ammonsulfatsättigung; d) Peptone, fällbar durch Gerbsäure; e) Subpeptone, fällbar durch Alkohol; f) Aminosäuren. H. WASTENEYS and H. BORSOOK, Journ. biol Chem. 1924, Bd. 62, S. 1.

verloren haben. Wie veraltet klingen doch Namen wie Amphopepton, Anti- und Hemigruppe an unser Ohr, an die ein Forscher vom Range KÜHNES einen guten Teil seiner Lebensarbeit verwandt hatte! Wie vieles von dem, was uns heute beschäftigt und gar wichtig scheint, wird vielleicht schon von der nächsten Generation zum alten Eisen geworfen werden! — Doch das ist nun einmal ein Schicksal, mit dem sich jeder abfinden muß, dem es darum zu tun ist, der Erkenntnis der Natur und ihrer heiligen Kreise zu dienen. So wollen denn auch wir uns darob nicht weiter grämen!

Ältere Fraktionierungsmethoden.

KÜHNES Lehre ging dahin, daß bei der Einwirkung proteolytischer Fermente auf Eiweißstoffe zwei Hauptgruppen von neuen Proteinsubstanzen entstehen: die Antigruppe und Hemigruppe, deren Gemenge das »Amphopepton« bildet. Während die peptische Verdauung auf dieser Stufe stehen bleiben sollte, wurde angenommen, daß bei der tryptischen Verdauung zwar die resistente Antigruppe unverändert bleibe, während im Bereiche der weniger widerstandsfähigen Hemigruppe die Spaltung unter Bildung immer kleinerer Bruchstücke bis zu den Aminosäuren fortschreiten könne

Als wichtigstes Mittel zur Trennung der bei der enzymatischen Eiweißspaltung zunächst auftretenden hochmolekularen Produkte diente der KÜHNEschen Schule das Verfahren der Aussalzung durch totale oder teilweise Sättigung mit Neutralsalzen. Dieses Verfahren wurde später nach verschiedenen Richtungen hin, insbesondere auch von HOFMEISTER und seinen Schülern ausgestaltet[1]; vor allem wurde das Trennungsverfahren mit Ammonsulfat von ERNST PICK[2], dasjenige mit Zinksulfatsättigung von EDGAR ZUNZ[3]) in zielbewußter Weise durchgeführt.

Ich möchte nun an der Hand eines Beispiels Ihnen zunächst anschaulich machen, wie sich nach dem von PICK geübten Ammonsulfatverfahren die Aufteilung des (durch peptische Verdauung aus Fibrin gewonnenen) Wittepeptons in eine Anzahl von Fraktionen etwa gestaltet hat.

Durch Halbsättigung mit Ammonsulfat wurden zunächst die primären Albumosen gefällt, welche wiederum in die in salzfreiem Wasser unlösliche, durch Dialyse fällbare Heteroalbumose KÜHNES[4]) und die wasserlösliche Protalbumose aufgeteilt werden konnten. Die Heteroalbumose geht leicht in eine koagulierte Modifikation, die »Dysalbumose« über.

Im Filtrate der primären Albumosen fanden sich die sekundären Albumosen. Dieselben wurden in drei Fraktien aufgeteilt: durch ²/₃-Sättigung wurde die »Deuteroalbumose A«, durch nahezu totale Sättigung

[1]) **Literatur über Albumosen und Peptone:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl., S. 98—122. — F. HOFMEISTER, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S 778—788. — O. HAMMARSTEN, Lehrb. 1910, 7. Aufl., S. 125—136. — F. SAMUELY, Handb. d Biochem Bd. 1, S. 448—471. — C. OPPENHEIMER, Fermente 1910, 3. Aufl., S. 147—159. — J. H. NORTHORP, Naturwiss 1923, Bd. 11, S. 713. — R ZIMMERMANN, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, I. Teil, Bd 8, S. 807—818. — E STRAUSS und W. A. COLLIER, Oppenheimers Handbuch 1924, I. Teil, S. 703ff.

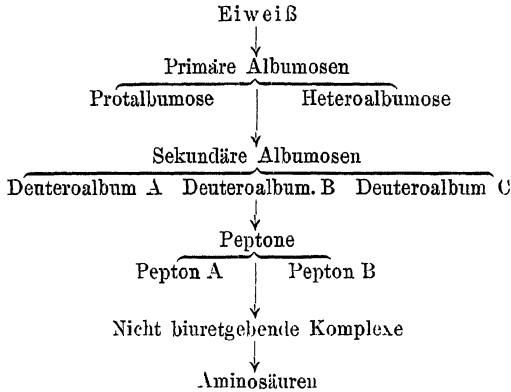
[2]) E. P. PICK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1897, Bd. 246, S. 24; 1899, Bd. 28, S. 219, und HOFMEISTERS Beitr. 1902, Bd. 2, S. 481.

[3]) E. ZUNZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd 27, S. 219; Bull. Acad. Belg. 1911.

[4]) Vgl. P. A. LEVENE, D. D. VAN SLYKE and F. J. BIRCHARD, Journ. of biol. Chem. 1910, Vol. 8, p. 269; 1914, Vol. 10, p. 57 Einen Hauptunterschied zwischen Hetero- und Protoalbumose scheint die Verschiedenheit im Gehalte an Glutaminsäure zu bilden. Aus Heteroalbumose ist 9½%, aus Protalbumose nur 0,6% davon gewonnen worden (letzteres vielleicht nur von Verunreinigungen herrührend).

die »Deuteroalbumose B« und bei weiterem Zusatze von etwas Mineralsäure die »Deuteroalbumose C« gefällt.

Im Filtrate der sekundären Albumosen fanden sich noch Biuretkörper, die »Peptone«, welche ihrerseits durch Fällung mit ammonsulfatgesättigter Jodkaliumlösung in zwei Fraktionen aufgeteilt werden konnten, sowie auch Substanzen, welche keine Biuretreaktion mehr gaben.

Das alte Kühnesche Schema der Eiweißspaltung hatte demnach etwa folgende Ausgestaltung erfahren:

Nun hatte Ernst Pick weiterhin festgestellt, daß die einzelnen hochmolekularen Bruchstücke hinsichtlich der Elementarkomplexe, aus denen sie sich zusammensetzen, untereinander keineswegs gleichwertig sind. So erwies sich z. B. die Deuteroalbumose A aus Wittepepton durch ihren hohen Gehalt an leicht abspaltbarem Schwefel als »Thioalbumose«, die Deuteroalbumose B durch ihren großen Glukosamingehalt als »Glykoalbumose«, die Deuteroalbumose C war zwar frei von Tyrosin, enthielt jedoch noch reichlich einen zyklischen Komplex, welcher die Xanthoproteinreaktion verursacht usw.

Neuere Untersuchungen über fermentative Eiweißspaltung.

Die Hoffnung, daß wir es hier mit allgemeingültigen, bei Untersuchung verschiedener Proteinsubstanzen regelmäßig wiederkehrenden Gesetzmäßigkeiten zu tun hätten, ist leider durch die Untersuchungen einer Reihe von Schülern Hofmeisters schnell zunichte geworden. Auch hat es sich bald, insbesondere durch die Untersuchungen von E. Zunz über die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Produkte herausgestellt, daß obiges Schema schon aus dem Grunde kein richtiges Bild liefert, weil z. B. die Deuteroalbumose B als Anfangsprodukt, die Deuteroalbumose C als Endprodukt der peptischen Verdauung auftreten kann.

Immerhin hat aber die Erkenntnis der qualitativen Verschiedenheit der einzelnen bei der systematischen Eiweißspaltung auftretenden hochmolekularen Produkte auf die weitere Entwicklung der Eiweißforschung sicherlich belebend eingewirkt und zu fruchtbaren Fragestellungen geführt.

Wenn die Salzfällungsmethode den Hoffnungen, welche man einst auf sie gesetzt hatte, nicht gerecht zu werden vermochte, so liegt dies, wie mir scheint, hauptsächlich an zweierlei Umständen:

Es ist einmal außerordentlich schwer, eine vollständige Trennung hochmolekularer Substanzen durch fraktionierte Aussalzung zu bewirken.

Eine kolloide Substanz »hüllt« die andere ein und reißt sie in ihre Fällungen mit, derart, daß nur bei sehr oft wiederholtem Lösen und Fällen an eine einigermaßen säuberliche Scheidung zu denken ist[1]).

Anderseits hat sich aber aus der Untersuchung synthetischer Polypeptide seitens der Fischerschen Schule die wichtige Tatsache ergeben, daß nicht die Molekulargröße für die Aussalzbarkeit ausschließlich maßgebend ist, sondern auch der Gehalt an gewissen Aminosäuren Ein Polypeptid, das Tyrosin, Zystin oder Tryptophan enthält, kann sich als aussalzbar erweisen, ohne ein sehr großes Molekulargewicht zu besitzen, und anderseits kann einem hochmolekularen Komplexe, dem diese Bestandteile fehlen, das Kriterium der Fällbarkeit mangeln. Damit verliert aber jenes Einteilungsprinzip der hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukte in die durch Ammonsulfat fallbaren »Albumosen« und die nicht aussalzbaren »Peptone« seine Berechtigung.

Auch die Vorstellung, daß das ganze Riesenmolekül des Proteins zunächst in einige hochmolekulare Albumosenkomplexe zerfällt, daß sich diese weiterhin in die einfacher zusammengesetzten Peptone spalten, bis sich auch diese endlich in ihre Elementarkomplexe, die Aminosäuren, auflösen, vermochte der Kritik nicht standzuhalten. Tatsächlich verhält sich nach den Beobachtungen von Emil Fischer und Abderhalden die Sache so, daß, wenn beispielsweise Kasein oder Edestin der tryptischen Verdauung überlassen wird, das Tyrosin meist schon innerhalb zweier Tage nahezu vollständig aus dem Eiweiß herausgespalten und, vermöge seiner Schwerlöslichkeit, in kristallinischer Form an den Gefäßwänden niedergeschlagen wird Ungefähr ebenso schnell wird das Zystin eliminiert werden, während die Mehrzahl der aliphatischen Aminosäuren wie das Alanin, Leuzin, Valin, die Glutaminsäure sowie das Tryptophan[2]) ganz allmählich nachfolgen. Das Phenylalanin und das Prolin werden in dem Verdauungsgemische selbst nach langer Dauer der Digestion entweder ganz vermißt oder sie treten doch nur in geringer Menge auf. Diese Aminosäuren, ebenso wie auch das Glykokoll, bleiben in einem Komplexe eingeschlossen, der sich aus dem Verdauungsgemische mit Phosphorwolframsäure niederschlagen läßt und bei totaler Hydrolyse mit rauchender Salzsäure neben geringen Mengen anderer Aminosäuren große Mengen von Prolin, Phenylalanin und Glykokoll liefert. Man wird in diesem Komplexe das »Antipepton« Kühnes unschwer erkennen, das nunmehr in modernem Gewande, gewissermaßen geläutert, wieder zum Vorscheine kommt, zum tröstlichen Beweise dafür, daß, allen unvermeidlichen Irrungen und Wirrungen zum Trotze, von dem, was ein echter Naturforscher mit ehrlichem Bemühen der Natur abgerungen hat, zum Schlusse doch immer etwas im dauernden Besitze der Menschheit zurückbleibt.

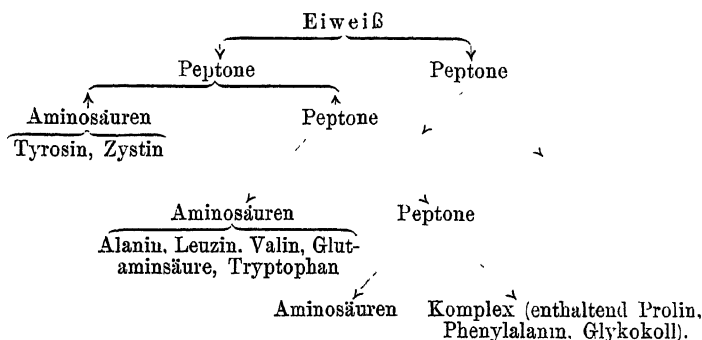
E. Fischers und Abderhaldens Forschungsresultate.

Das alte Schema der Eiweißspaltung wird demnach etwa durch das folgende zu ersetzen sein[3]);

---

[1]) Vgl. H. C. Haslam, Journ. of Physiol. 1905, Vol 32, p. 267; 1908, Vol. 36, p. 164.

[2]) Emil Fischer und Abderhalden waren der Meinung gewesen, daß das Tryptophan ungefähr ebenso leicht aus dem Eiweißmoleküle abspaltbar sei, wie das Tyrosin. Neuere Untersuchungen (O. Fürth und F. Lieben, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd 109, S. 153), basierend auf der kolorimetrischen Tryptophanbestimmung, haben dagegen dargetan, daß die Tryptophanabspaltung beim Verdauungsvorgange nur ganz allmählich und im großen ganzen parallel mit der Abspaltung der Aminosäuren erfolgt.

[3]) Vgl. die einschlägige Literatur: E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. 1909, 2. Aufl., S. 223—226.

Alles in allem mußte es als eine wenig dankbare Aufgabe erscheinen, aus dem bei der Verdauung auftretenden Gemenge kolloidaler Substanzen charakterisierte hochmolekulare Produkte zu isolieren, und EMIL FISCHER hat »die verschiedenen Sorten von Albumosen und Peptonen, mit denen die Physiologen rechnen«, geradezu »unentwirrbare Gemische« genannt

Ein weiterer Fortschritt auf diesem Gebiete war offenbar nunmehr von zwei Seiten her zu erwarten von der Synthese von Polypeptiden und von dem analytischen Studium einfacherer bei der Eiweißspaltung auftretender Komplexe

Hofmeisters Gesichtspunkte.

Was von jeder dieser beiden Arbeitsrichtungen für die Zukunft der Eiweißchemie zu erwarten sei, hat HOFMEISTER objektiv und treffend abgegrenzt[1]).

»Bei den raschen Fortschritten, die die Synthese der Polypeptide unter EMIL FISCHERS Ägide gemacht hat, könnte der Gedanke auftauchen, die Aufklärung des Eiweißaufbaues ganz von dieser Seite zu erwarten Diese Hoffnung wird sofort zunichte, wenn man die überaus große Zahl der dabei gegebenen synthetischen Möglichkeiten ins Auge faßt, der gegenüber eine noch so umfassende Arbeitstätigkeit nicht ausreicht Aus vier verschiedenen Aminosäuren können, um ein Beispiel anzuführen, durch einfache unverzweigte Verknüpfung 24 Tetrapeptide, aus 5 Aminosäuren 120 Pentapeptide, aus 6 Aminosäuren 720 Hexapeptide hervorgehen usw. Zieht man weiter die durch Einschaltung von Dikarbonsäuren und Diaminosäuren gegebene Möglichkeit von verzweigten Peptidketten in Betracht und bedenkt überdies, daß die einzelnen Aminosäuren in sehr ungleicher Zahl vertreten sein können, so ergibt sich bei einer Gesamtzahl von etwa 15—19 Aminosäuren, auch wenn man von anderen Eventualfällen (Bildung von Piperazinringen und Anhydriden usw) absieht, eine unübersehbare Reihe von Möglichkeiten Die Synthese der Polypeptide wird daher ihr wichtiges, ja oft entscheidendes Votum erst dann abgeben können, wenn die schrittweise vorgenommene Spaltung schon zu bestimmten, gut charakterisierten Albumosen- und Peptonkomplexen geführt hat. Die Bemühung der Physiologen, zu solchen zu gelangen, ist daher auch vom chemischen Gesichtspunkte aus vollauf gerechtfertigt. Überdies wird die Untersuchung solcher gröberer Bruchstücke am besten über die Lücken Aufschluß geben können, die noch in unserer Kenntnis der Bausteine des Eiweißmoleküles bestehen, da sie bei der Spaltung solcher Bruchstücke

[1]) F. HOFMEISTER, Arch. f. exper. Pathol. Festschr. f. O. Schmiedeberg, Suppl. 1908, S 277.

viel leichter zu bemerken sein werden als bei Zerlegung des großen Eiweißmoleküles selbst. Endlich kann auch die physiologisch höchst wichtige Frage, ob die verschiedenen Eiweißkörper wenigstens zum Teil aus gleichartigen Peptidkomplexen aufgebaut sind, nur auf diesem Wege ihre Lösung finden.«

Von dem richtigen Gedanken ausgehend, daß ein einzelnes Trennungsprinzip, sei es nun Fällbarkeit durch Aussalzung, Alkohol, Schwermetalle oder Alkaloidreagentien, der Trennung der Bestandteile eines Peptongemisches nicht zu genügen vermag, hatte nun HOFMEISTER eine Reihe solcher Methoden kombiniert. So wurde das Verdauungsgemisch zunächst durch Ammonsulfatsättigung von albumoseartigen Substanzen befreit und das salzgesättigte Filtrat sodann der Reihe nach mit Kupfersulfat, Eisenammoniakalaun und Uranylazetat gefällt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Reaktion annähernd neutral blieb und daß vor Anwendung des nächsten Reagens das jeweilig verwendete Metall entfernt wurde. Durch diese Metallfällungen werden offenbar Peptone von vorwiegend saurem Charakter abgeschieden. Nach Beseitigung derselben lassen sich weitere mehr basische Peptonfraktionen durch Jodquecksilberkalium in saurer Lösung abscheiden, und schließlich kann man dann noch eine Peptonfraktion durch Tannin niederschlagen

Kyrine. Aus den so erhaltenen Peptonfraktionen werden nun Derivate mit Phenylisozyanat, mit Naphthalin- und Benzolsulfochlorid u dgl hergestellt und die Reaktionsprodukte schließlich in Form körniger, doppelbrechender Niederschläge von konstantem Schmelzpunkte erhalten[1]).

Durch die Kombination einer gemäßigten Säurehydrolyse mit enzymatischer Eiweißspaltung gelangte SIEGFRIED[2]) zu einer Kategorie anscheinend einfacher zusammengesetzter peptonartiger Substanzen, die bei ihrer totalen Aufspaltung neben viel Diaminosäuren relativ wenig Monoaminosäuren liefern SIEGFRIED hielt diese zwischen den hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukten und den letzten Bruchstücken einzuordnenden Substanzen für basische »Kerne«, die im Eiweißmolekül vorgebildet sind und durch die vorsichtige Spaltung aus der Tiefe desselben herausgeschält und zutage gefördert werden

So hat SIEGFRIED seinerzeit aus Leim ein »Glutokyrin« dargestellt, indem er Leimpepton tagelang der Einwirkung verdünnter Salzsäure bei Brutofentemperatur unterwarf. Doch kann die Enzymvorbehandlung auch ganz wegbleiben; später ging SIEGFRIED in der Regel so vor, daß das Protein einfach mehrere Wochen lang der Wirkung mäßig konzentrierter Salzsäure bei Körpertemperatur ausgesetzt wird[3]). Die abgespaltenen basischen Komplexe werden aus dem Reaktionsgemische mit Phosphorwolframsäure niedergeschlagen, mit Hilfe von Baryt in Freiheit gesetzt und schließlich aus schwefelsaurer Lösung mit Alkohol gefällt Außer aus Leim sind derartige Produkte auch aus einer Anzahl anderer Eiweißkörper gewonnen worden, so aus Kasein, Fibrin und Hämoglobin. Die Sulfate und Naphthalinsulfoderivate derselben scheinen leidlich charakteristisch zu sein, und die Phosphorwolframate sind sogar gelegentlich in kristallinischer Form dargestellt worden. Bei der Hydrolyse treten basische

---

[1]) L. H. STOOKEY, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 590. — H. S. RAPER, ebenda 1907, Bd. 9, S. 168. — F. ROGOZINSKI, ebenda 1908, Bd. 11, S 229. — A. REH, ebenda 1908, Bd. 11, S. 1.

[2]) **Literatur über Kyrine** u. dgl: F SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 472—475. — M. SIEGFRIED, Biochem. Handlexikon 1910, Bd. 4, S. 198—206. — Derselbe, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S. 324—350. — Derselbe, Handb d. chem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S 533—544. Vgl. insbesondere die von SIEGFRIED in Gemeinschaft mit F. MÜLLER, BORKEL, SCHEERMESSER, KRÜGER, KIRCHBACH, NEUMANN, LIEBERMANN, PILZ, SCHMITZ, LINDNER u. a. ausgeführten Arbeiten.

[3]) Vgl. auch E. SWIRLOWSKY (Labor v. Lawrow in Dorpat), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S 252.

Komplexe so reichlich auf, daß etwa drei Viertel des Stickstoffes auf dieselben entfallen Neben dem nie fehlenden Arginin und neben Lysin ist auch Histidin, Glykokoll und Glutaminsäure in den Kyrinen gefunden worden

Es ist den Kyrinen vermutlich Unrecht geschehen, wenn man dieselben, wie dies namentlich SKRAUP getan hat, als zufällige basenreiche Gemische von Aminosauren hinstellen wollte SIEGFRIED hielt demgegenüber an der Einheitlichkeit seiner Kyrine fest und hat auf die Konstanz ihrer Zusammensetzung, trotz wiederholter Umfällungen und bei erneuerten Darstellungen hingewiesen.

Chemische Individualität der Peptone

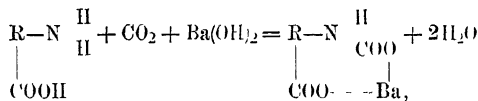
Ebenso hielt er durch Verdauung gewonnene Peptone, die (nach Beseitigung der Albumosen durch Ammonsulfatsättigung bei Gegenwart von Schwefelsäure) durch Fallung mit Eisenammoniakalaun aus verschiedenem Material hergestellt worden sind, wie das Pepsin-Fibrinpepton, das Pepsin-Glutinpepton, das Trypsin-Kaseinpepton usw, für chemisch einheitlich[1]), während z. B ABDERHALDEN[2]) der Meinung Ausdruck gibt, daß es bis jetzt in keinem Falle gelungen sei, ein bestimmtes Pepton in ganz einwandfreier Weise als einheitliche chemische Verbindung zu charakterisieren

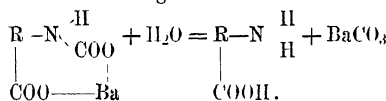
Karbaminoreaktion Siegfrieds

Die Prüfung der chemischen Individualitat der Peptone ist sicherlich ein schwieriges Problem; SIEGFRIED hat zu diesem Zwecke neben der Elementaranalyse der Peptone und ihrer Barytsalze, neben dem optischen Drehungsvermogen, neben dem Quotienten $\frac{S}{N}$, dem formoltitrierbaren und durch salpetrige Säure abspaltbaren N u dgl. insbesondere die von ihm entdeckte »Karbaminoreaktion« herangezogen[3]), von der schon bei früherer Gelegenheit die Rede war

Wird eine Aminosäure in der äquivalenten oder doppeltäquivalenten Menge Barytwasser gelost und nun Kohlensaure eingeleitet, so erfolgt keine Fällung von Bariumkarbonat Wird aber eine solche Losung erwärmt so setzt sich allmählich ein dicker Niederschlag von kohlensaurem Baryt ab

Die Bindung der Kohlensaure unter Bildung einer Karbaminosaure erfolgt nach der Gleichung

$$\begin{array}{l} R-N{<}^{H}_{H} \\ \mid \\ COOH \end{array} + CO_2 + Ba(OH)_2 = \begin{array}{l} R-N{<}^{H}_{COO} \\ \mid \qquad\quad \mid \\ COO---Ba, \end{array} + 2H_2O$$

die Spaltung eines solchen Salzes unter Ausfällung von kohlensaurem Baryte vollzieht sich entsprechend der Umsetzung:

$$\begin{array}{l} R-N{<}^{H}_{COO} \\ \mid \qquad\quad \mid \\ COO---Ba \end{array} + H_2O = \begin{array}{l} R-N{<}^{H}_{H} \\ \mid \\ COOH. \end{array} + BaCO_3$$

Nun bietet aber der Quotient $\frac{CO_2}{N}$ ein bequemes Mittel, um bei Untersuchung eines Aminokörpers festzustellen, in welchem Umfange die intramolekuläre Kohlensäureaufnahme in demselben sich vollzogen hat. Auch bei der Fraktionierung von Albumosen scheint die Karbaminomethode gute Dienste zu leisten.

Recht fruchtbar dürfte sich übrigens die Aminosäurenbestimmung durch Formoltitration nach HENRIQUES und SORENSEN, auf die ich bei späterer Gelegenheit noch ausführlich zurückkommen werde, auch für die Lehre von den Peptonen gestalten. Mit Hilfe dieser Methode läßt sich nämlich der Grad der Aufspaltung von

[1]) Vgl. M. SIEGFRIED und H. SCHMITZ, Zeitschr. f. physiol Chem 1910, Bd 65, S. 205. — Derselbe, ebenda 1914, Bd. 90, S. 271.

[2]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d physiol. Chem. 1909, 2. Aufl, S. 223.

[3]) **Literatur über die Karbaminoreaktion:** M. SIEGFRIED, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S. 334—350, und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 533. — Derselbe und Mitarbeiter, Zeitschr f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58; 1910, Bd. 65; Pflügers Arch. 1911, Bd. 136. — Derselbe, Über partielle Eiweißhydrolyse. Die Biochem. in Einzeldarst Verl. Bornträger 1916. — ZD. H SKRAUP und R. ZWERGER, Monatsh. f Chem. 1905, Bd. 26, S. 1403. — F. BIRCHARD, Diss. Leipzig 1909.

Verdauungsprodukten, wie es scheint, ausreichend genau bestimmen, namentlich wenn man vor der Phenolphtaleintitration durch eine Chlorsilberfällung dafür Sorge trägt, daß starkgefärbte Zersetzungsprodukte niedergerissen werden. Es ergab sich so beispielsweise, daß durch Trypsin-Erepsinverdauung »vollständig« abgebaute Proteine bei weiterer Säurespaltung im Autoklaven bei 150° noch einen Gehalt von 6—12% peptidgebundenen Stickstoffes aufwiesen [1]).

Die Bemühungen, einen widerstandsfähigen »Kern«, also gewissermaßen den zentralsten und wichtigsten Anteil aus dem Riesenmoleküle der Eiweißkörper herauszuschälen, ziehen sich durch den ganzen Entwicklungsgang der physiologischen Chemie hindurch und haben auch der Erforschung der Protamine ein besonderes Interesse verliehen.

Protamine. KOSSEL hat betont, daß das Arginin das einzige in allen Eiweißkörpern gefundene Spaltungsprodukt ist, er hat ferner die Aufmerksamkeit auf eine Klasse von Eiweißkörpern, die Protamine, gelenkt, in denen der Hauptanteil der Spaltungsprodukte durch das Arginin vertreten ist und die insofern besonders einfach erscheinen, als die Zahl der sie aufbauenden Komplexe eine relativ geringe sein durfte.

In zielbewußter, sich über einen Zeitraum von anderthalb Dezennien erstreckender Arbeit hat KOSSEL die Protamine, deren erster Vertreter in den 70er Jahren von dem originellen Baseler Naturforscher MIESCHER [2]) dargestellt worden war, in Gemeinschaft mit seinen Schülern zu einer der am besten studierten Gruppen von Proteinen gemacht [3]). Aus den Spermatozoen zahlreicher Fische wurden Protamine gewonnen, so haben das Salmin des Lachses, das Klupein des Härings, das Skombrin der Makrele, das Sturin und Akzipenserin verschiedener Störarten, das Zyklopterin des Seehasen, das Silurin des Welses, das Zyprinin des Karpfens und noch viele andere verwandte Substanzen das Licht der Welt erblickt, und man ist heute in der Lage, vom Aufbau der Protamine und ihrer chemischen Stellung ein einigermaßen abgerundetes Bild entwerfen zu können.

Die Protamine werden aus den isolierten Spermatozoenköpfen dargestellt, welche bekanntlich im wesentlichen aus nukleinsaurem Protamin bestehen.

Die Darstellung beruht darauf, daß die Spermatozoen mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt werden, wobei Protaminsulfat in Lösung geht; dieses wird mit Alkohol gefällt, sodann wieder in Wasser gelöst, und das basische Protamin schließlich als Pikrat niedergeschlagen. Auch die Fällung aus methylalkoholischer Lösung mit Platinchlorid hat gelegentlich Anwendung gefunden. Zur Umwandlung des Pikrats in das Sulfat kann das erstere in Azeton mit Schwefelsäure umgesetzt werden, wobei

---

[1]) V. HENRIQUES und J. K. GJALDBÄCK (Kopenhagen), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 67, S 8 — S P L SÖRENSEN, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 7, S. 405. — S. P. L SÖRENSEN und H. JESSEN-HANSEN, ebenda 1907, Bd. 7, S 405. Vgl. auch den Artikel von ELLINGER, 11. Aufl. von Neubauer-Huppert, Analyse des Harns 1910, S. 643—647

[2]) Vgl. L NELSON (Parmakol. Inst Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 59, S. 331, 336.

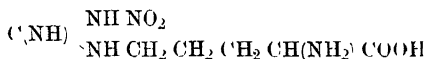
[3]) **Literatur über Protamine:** KOSSEL, Biochem. Zentralblatt 1906, Bd. 5, I, S. 1, 33 und Ber. d. Deutsch. chem Ges. 1901, Bd 34, S 3233. — O COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl., S. 233—238 — F SAMUELY, Handb d. Biochemie 1908, Bd 1, S. 313—318. — BURIAN, Ergebn d. Physiol 1904, Bd 3, I, S. 55—68; 1906, Bd. 5, S 773—782. — ABDERHALDEN, Lehrb. d. physiol Chemie 1909, 2. Aufl, S. 239. — STEUDEL, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 442—448, und 1922, neue Aufl., I. Teil, Bd. 8, S. 577—584.

das Protaminsulfat direkt ausfällt und die Pikrinsäure in Azeton gelöst bleibt.

Die so erhaltenen Biuretkörper werden, im Gegensatze zu den Histonen, von Ammoniak nicht gefällt. Ihr stark basischer Charakter offenbart sich schon darin, daß sie von Phosphorwolframsäure nicht nur bei saurer, sondern auch bei schwach alkalischer Reaktion (d. h. also nicht nur in Form der Salze, sondern auch als freie Basen) gefällt werden. Auch durch Schwermetalle und durch Aussalzung sind die Protamine fällbar.

Die Analyse der Protamine hat gelehrt, daß sie die Hauptmenge ihres Stickstoffes in basischer Form, und zwar in Form von Arginin enthalten. Viele Protamine enthalten anscheinend doppelt soviel Argininгruppen als Monoaminosäuregruppen. Am Aufbau des Salmins ist beispielsweise neben dem Arginin noch Valin und Serin beteiligt, an demjenigen des Sturins Histidin, Lysin, Alanin und Leuzin usw.[1])

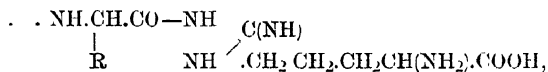
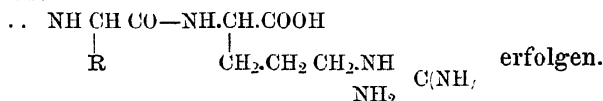
Sehr lehrreich sind Beobachtungen KOSSELS[2]) über nitrierte Protamine. Wird Klupein mit rauchender Schwefelsäure und Salpetersäure unter Eiskühlung verrieben, so entsteht ein in Wasser unlösliches Nitroklupein von rein weißer Farbe. Bei der Hydrolyse desselben wird nun die Nitrogruppe in Verbindung mit dem Arginin abgespalten. Dabei findet sich die Nitrogruppe nun allem Anscheine nach an der freien Aminogruppe des Guanidinanteiles des Arginins, also:

$$C(NH)\begin{cases} NH.NO_2 \\ NH.CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH \end{cases}$$

Es ergibt sich daraus mit hoher Wahrscheinlichkeit, daß diese Aminogruppe im Klupein frei, d. h an der Peptidbindung nicht beteiligt ist. Die Verkettung des Arginins dürfte demnach nicht nach dem Schema[3])

$$\begin{matrix} ..NH.CH.CO-NH & & \\ \quad | & & C(NH) \\ \quad R & NH & \diagup \; .CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH, \end{matrix}$$

vielmehr in der Art

$$\begin{matrix} ..NH.CH.CO-NH.CH.COOH & & \\ \quad | \qquad\qquad\quad | & & \\ \quad R \qquad\qquad CH_2.CH_2.CH_2.NH & & \\ & C(NH) & \\ \qquad\qquad\qquad\qquad NH_2 & & \end{matrix}$$

erfolgen.

Die Auffassung der Protamine als einfachster Eiweißkörper schien ins Wanken zu geraten, als ABDERHALDEN[4]) bei der Hydrolyse eines Salminpräparates eine ganze Reihe von Monoaminosäuren auffand. Doch könnte dieser Befund vielleicht in dem Umstande seine ausreichende Erklärung finden, daß die Hoden, aus denen das betreffende Präparat gewonnen worden war, sich nicht in dem Zustande voller Samenreife befunden hatten[5]).

---

[1]) A. KOSSEL und H. D. DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem 1904, Bd. 40 u. 41. 1905, Bd. 44 — A KOSSEL und F WEISS, ebenda 1909, Bd 59; 1912, Bd 78, 1913, Bd 84. — A. KOSSEL und H PRINGLE, ebenda 1906, Bd. 49. — A. KOSSEL, Biochem Zentralbl. 1906, Bd. 5. Livre jubilaire du Prof Richet 1912.

[2]) A. KOSSEL und Mitarbeiter, Zeitschr f. physiol. Chem 1911, Bd. 72 und 75, 1912, Bd 76 und 81.

[3]) Vgl SEEMANN s. o. S. 25.

[4]) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem 1904, Bd. 41, S. 55 und Lehrb. d. physiol. Chem. 1909, 2. Aufl, S. 240.

[5]) A. E. TAYLOR, Journ. of biol. Chem. 1908, Vol. 5, p. 389.

KOSSEL stellt sich die Bildung der Protamine in den Testikeln derart vor, daß bei der Reifung des Samens die Monoaminosäuren mehr und mehr aus den Eiweißkörpern abgespalten werden, während basenreiche Reste zurückbleiben[1]). Wie MIESCHERS vortreffliche Beobachtungen uns gelehrt haben, schrumpft bei Lachsen, die zum Laichen flußaufwärts wandern, die Rumpfmuskulatur zum großen Teile ein. Ihr Eiweißbestand wird zugunsten der mächtig anwachsenden Sexualorgane liquidiert. Eine im Kosselschen Laboratorium ausgeführte Untersuchung[2]) hat gelehrt, daß die Argininmenge, welche durch das zerfallende Muskeleiweiß verfügbar wird, tatsächlich ausreicht, um die Protamine der reifenden Hoden zu versorgen.

Man wird sich vorstellen dürfen, daß die basenreichen Protamine an dem einen Ende einer kontinuierlichen Reihe von Eiweißkörpern stehen, an deren anderem Ende die nur minimale Basenmengen einschließenden Proteine, wie das Seidenfibroin und das Elastin, ihren Platz finden[3]), den Übergang von den gewöhnlichen Eiweißkörpern zu den Protaminen dürften die Histone bilden.

Diese Deutung dürfte auch die Histone, deren Klassifizierung den Biochemikern besonders viel Kopfzerbrechen verursacht hat, unserem Verständnis wesentlich näher bringen.

Histone. Die Histone sind basische Eiweißkörper, die aus Leukozyten, aus lymphoiden Organen und Hoden gewonnen worden sind. Auch die ungefärbte Komponente des roten Blutfarbstoffes, das Globin, wird meist den Histonen zugezählt. In den unreifen Hoden vieler Tierarten treten Histone zweifellos als Vorstufen der Protamine auf, doch gibt es eine ganze Reihe von Fischarten und von Wirbellosen, bei denen auch die reifen Spermatozoen Histone an Stelle von Protaminen enthalten; das ist z. B. beim Kabeljau (Gadus), der Quappe (Lota) und dem Seeigel (Arbacia und Echinus) der Fall.

In bezug auf ihre Reaktionen sind die Histone[4]) insbesondere durch folgende Eigenschaften charakterisiert: Vor allem sind sie als starke Basen durch Ammoniak fällbar, während ferner gewöhnliche Eiweißkörper von den Alkaloidreagentien nur bei saurer Reaktion gefällt werden, ist dies bei den Histonen, ebenso wie bei den Protaminen auch bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion der Fall. Manche Reaktionen teilen die Histone mit den Albumosen; so erzeugt z. B. Salpetersäure in Histonlösungen einen Niederschlag, der in der Wärme verschwindet und in der Kälte wieder auftritt. Auch sind die Histone einer echten Koagulation nicht zugänglich. Zwar treten beim Kochen ihrer salzhaltigen Lösungen Fällungen auf, doch sind dieselben in Säuren leicht löslich, während einmal geronnenes Eiereiweiß nur durch intensive Säurewirkung unter Azidalbuminbildung in Lösung gehen kann. Mit den Protaminen teilen die Histone das Vermögen der Eiweißfällung.

Wenn man Histone hydrolysiert und den Stickstoff auf Fraktionen aufteilt, so finden sich in der Fraktion der Diaminosäuren etwa 30

---

1) A. KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 347.

2) F. WEISS, (Physiol. Inst. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 52, S. 107.

3) E. ABDERHALDEN und P. RONA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 278.

4) **Literatur über Histone:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, 1911, 3. Aufl., S. 228—232. — R. BURIAN, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3, I, S. 68—72; 1906, Bd. 5, S. 779—782. — F. SAMUELY, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 1, S. 306—313.

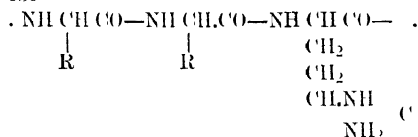
bis 40% davon, also weit mehr als in typischen Eiweißkörpern, weit weniger als in den Protaminen. Auch hier steht in der Regel das Arginin im Vordergrunde. Ein aus Karpfensperma von KOSSEL und DAKIN gewonnenes »Zyprinin« mit einem Lysingehalt entsprechend beinahe 30% des Gesamtstickstoffes bildet einen merkwürdigen Ausnahmsfall[1].

KOSSEL erhielt aus Protamin und Eiweiß Niederschläge, die Ähnlichkeit mit den Histonen aufweisen; doch ist man von der Meinung, die letzteren seien Protamin-Eiweißverbindungen[2], zurückgekommen. IVAR BANG[3], der sich neben KOSSEL und seinen Schülern um die genauere Charakterisierung der Histone besonders verdient gemacht hat, meint, man solle Protamine und Histone zu einer einzigen Klasse von Eiweißkörpern zusammenfassen, da, wie es scheint, zwischen beiden alle Übergänge in bezug auf ihren Gehalt an Diaminosäuren und Monaminosäuren existieren. Doch auch in diesem Falle kann man die am einfachsten gebauten und an Basen reichsten Typen dieser Klasse als Protamine, die weniger basenreichen und komplizierteren als Histone bezeichnen. Schließlich gilt hier wie überall, daß es im wesentlichen auf klare Begriffe ankommt und nicht auf Namen und Definitionen.

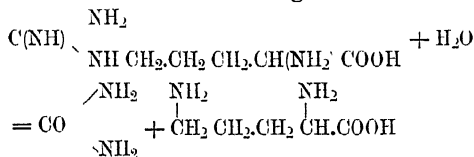
Ich möchte das Protaminproblem nicht verlassen, ohne noch einige interessante Seiten desselben wenigstens gestreift zu haben

Arginase.

Zunächst die fermentative Protaminspaltung durch die »Arginase«. Stellen wir uns eine Polypeptidkette vor, in die ein Argininmolekül eingefügt ist

$$
\begin{array}{llll}
.\,NH.CH.CO-NH.CH.CO-NH.CH.CO- \quad . \\
\quad\;\; | \qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\quad CH_2 \\
\quad\;\; R \qquad\qquad\quad R \qquad\qquad\quad CH_2 \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH.NH \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad C\!:\!NH \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad NH_2
\end{array}
$$

so werden die typischen hydrolytischen Verdauungsfermente, wie das Trypsin und das Erepsin, zwar imstande sein, die Polypeptidkette zu sprengen, nicht aber etwa den Guanidinkomplex derselben auseinander zu reißen. Wohl aber vermag dies ein eigenartiges Ferment, die »Arginase«, das sich nach KOSSEL und DAKIN[4] mit Wasser oder verdünnter Essigsäure aus Leber oder Darmschleimhaut und vielen anderen Organen extrahieren läßt und das die Spaltung des Arginins oder eines argininreichen Protamins im selben Sinne bewerkstelligt wie etwa das Barythydrat

$$
C(NH)\begin{cases} NH_2 \\ NH.CH_2.CH_2.CH_2.CH(NH_2).COOH \end{cases} + H_2O
$$

$$
= CO\begin{cases} NH_2 \\ NH_2 \end{cases} + \underset{\displaystyle CH_2.CH_2.CH_2.CH.COOH}{\overset{NH_2 \qquad\qquad\qquad\quad NH_2}{| \qquad\qquad\qquad\qquad\; |}}
$$

wobei nach der Entdeckung von E. SCHULZE und WINTERSTEIN Harnstoff neben Ornithin auftritt. Diese Befunde bringen Versuche RICHETS[5])

---

1) A. KOSSEL und H. DAKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 40, S. 565.

2) Vgl. A. HUNTER (Physiol. Inst. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 53, S. 526.

3) J. BANG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 27, S. 463 und Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 4, S. 115, 331, 362 und Bd. 5, S. 317.

4) A. KOSSEL und H. D. DAKIN, Naturhist. Verein Heidelberg, 4. März 1904, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 321.

5) CH. RICHET, Compt. rend. 1894, Tome 118, p. 1125.

aus den 90er Jahren wieder in Erinnerung, der bei Digestion von Leberextrakten mit Wasser fermentative Harnstoffbildung beobachtet zu haben meinte.

Von den interessanten Versuchen KOSSELS[1]) über Eiweißrazemisierung war schon früher die Rede. Durch wochenlange Einwirkung verdünnter Natronlauge auf Klupein wurde ein »Klupeon« erhalten, das seine optische Aktivität eingebüßt hatte und bei weiterer totaler Säurehydrolyse razemisches Arginin und Ornithin lieferte.

Alles in allem gehört das Gebiet der Protamine zu den erfreulicheren der Eiweißchemie; man empfindet bei seinem Betreten überall dankbar den festen Untergrund, den solide Arbeit hier geschaffen hat und auf dem sich solid weiter bauen läßt.

---

[1]) A. KOSSEL und F. WEISS, Zeitschr. f physiol. Chem. 1908, Bd. 60, S. 311.

VII. Vorlesung.

Polypeptide und Diketopiperazide.

Polypeptide[1].

Ältere Versuche zur Synthese eiweißartiger Substanzen

Sowohl für junge Menschen als auch für junge Wissenschaften gehören Ideale zu den notwendigen und gesunden Lebenselementen, da ihnen die Fähigkeit innewohnt, latente Kräfte zu mobilisieren und nützlichen Zielen dienstbar zu machen, wenn auch die Unerreichbarkeit, streng genommen, zum Begriffe eines Ideales mit dazu gehört.

Ein solches Ideal unserer Wissenschaft, der man, da sie vor einigen Menschenaltern noch gar nicht existiert hat, das Attribut der Jugend schwerlich vorenthalten kann, ist die Eiweißsynthese. Der künstliche Aufbau jener unendlich komplizierten Substanzen, die, wenn wir ihnen auch das Leben selbst nicht länger zusprechen dürfen, doch das Substrat alles Lebenden bilden, galt von jeher mit Recht als eines der höchsten Ziele der Biochemie.

Die ersten Versuche einer Eiweißsynthese beginnen mit den Arbeiten von GRIMMAUX über die Entstehung kolloidaler Biuretkörper beim Zusammenschmelzen von Harnstoff und Asparaginsäureanhydrid. Später hat SCHUTZENBERGER[2]) verschiedene Aminosäuren mit Harnstoff eingetrocknet und sodann mit einem wasserentziehenden Kondensationsmittel, dem Phosphorsäureanhydrid, erhitzt. Er erhielt so ein »Pseudopepton«, d. h. eine kolloidale Substanz, welche durch Alkaloidreagentien fällbar war und die Biuretreaktion ebenso wie die Millonsche Reaktion gab.

Während die letztgenannten Versuche wenig Beachtung gefunden hatten, erregte wenige Jahre später eine Mitteilung LILIENFELDS[3]) in der Berliner physiologischen Gesellschaft, trotzdem sie SCHÜTZENBERGER gegenüber kaum einen wesentlichen Fortschritt bedeutete, ein geradezu ungeheures Aufsehen. Einige unter Ihnen durften sich noch sehr wohl daran erinnern, welche Hoffnungen damals an diese vermeintliche Entdeckung geknüpft worden sind und wie auch die nichtwissenschaftliche Tagespresse die einschlägigen Fragen eifrig von dem Gesichtspunkte aus erörtert hat, welche große soziale Umgestaltungen das Leben auf Erden wohl bald erfahren werde, wenn man sein wichtigstes Substrat, daß Eiweiß, fortan in den chemischen Fabriken zu billigen Preisen herstellen könne.

LILIENFELD hat nun in Wirklichkeit folgendes beobachtet: Beim Erwärmen von Glykokolläthylester mit wasserentziehenden Mitteln tritt eine »Biuretbase« auf, welche seinerzeit von CURTIUS beschrieben worden ist.

---

[1]) **Literatur:** E. ABDERHALDEN, Isolierung von Polypeptiden unter den Abbauprodukten von Eiweißstoffen, Arbeitsmeth. 1923, Bd. 7, I. Teil, S. 819ff. — Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 596—624.

[2]) P. SCHUTZENBERGER, Compt. rend. 1892, Tome 112, p. 198.

[3]) L. LILIENFELD, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1894, S. 383.

Wurden nun Ester des Leuzins, des Tyrosins, der Asparaginsäure usw. mit dieser Base kondensiert, so entstanden »peptonartige Stoffe«, und wurde überdies noch Formaldehyd in den Kondensationsprozeß mit einbezogen, so traten gar Produkte auf, die mit dem »nativen« Eiweiß Ähnlichkeit aufwiesen.

Diese Beobachtungen verlieren für uns alles Verblüffende, wenn wir uns klar machen, wie wenig ein solches Zusammentreffen von qualitativen Eiweißreaktionen eigentlich zu bedeuten hat. Ein Teil derselben, wie z. B. die Aussalzbarkeit, gehört zu den allgemeinen Eigenschaften kolloidaler Substanzen, ein weiterer Teil, die »Alkaloidreaktionen«, zu den allgemeinen Eigenschaften basischer Stoffe, und daß ein Produkt, das die Curtiussche Biuretbase, sowie Tyrosin enthält, die für Eiweißkörper charakteristische« Biuretreaktion und die Millonsche Reaktion gibt, ist auch nicht sonderlich wunderbar.

Daß wir auf diesem und auf ähnlichen Wegen zu wirklichem echten Eiweiß gelangen könnten, ist wohl nicht viel wahrscheinlicher, als wenn jemand einen Haufen Lettern in einem Sacke durcheinandermischen, sodann auf den Tisch ausschütten und nun hoffen möchte, daß dieselben sich zu einem schönen Gedichte gruppieren würden. Wir können auch Emil Fischer nicht Unrecht geben, der die Bedeutung derartiger Synthesen folgendermaßen charakterisiert: »Wenn es heute durch einen Zufall mit Hilfe einer brutalen Reaktion, z. B. durch Zusammenschmelzen von Aminosäuren in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, gelingen sollte, ein echtes Protein herzustellen, und wenn es weiter, was noch unwahrscheinlich ist, möglich wäre, das künstliche Produkt mit einem natürlichen Körper zu identifizieren, so würde damit für die Chemie der Eiweißstoffe wenig und für die Biologie so gut wie gar nichts erreicht sein Eine derartige Synthese möchte ich mit einem Reisenden vergleichen, der im Schnellzuge ein Land durcheilt und hinterher kaum etwas darüber berichten kann. Ganz anders gestaltet sich die Lage, wenn die Synthese gezwungen ist, schrittweise vorzugehen und das Molekül Stufe für Stufe aufzubauen . . . Dann gleicht sie dem Fußgänger, der Schritt für Schritt mit gespannter Aufmerksamkeit sich den Weg sucht, der viele Wege erproben muß, bis er den rechten gefunden hat. Der lernt auf seiner langen, mühsamen Wanderung nicht allein die Geographie und Topographie des Landes gründlich kennen, sondern wird auch mit der Sprache und Kultur seiner Bewohner vertraut. Wenn er schließlich sein Ziel erreicht hat, so ist er imstande, sich in jedem Winkel des Landes zurechtzufinden, und wenn er ein Buch darüber schreibt, so wird dies anderen Leuten auch möglich sein.«

Heute sind alle diese ersten planlosen Versuche verschollen und vergessen, seitdem, ausgehend von der durch Franz Hofmeister und Emil Fischer begründeten Erkenntnis eines polypeptidartigen Aufbaues der Eiweißkörper, der letztgenannte das Werk in Angriff genommen hat, die verschiedensten Aminosäuren zu immer längeren und längeren Ketten aneinander zu schweißen und so ein blindtastendes Probieren durch systematische und zielbewußte Arbeit zu ersetzen[1]).

---

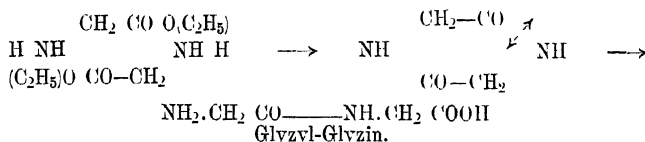
1) Vgl. F N. Schulz, Allgemeine Chemie der Eiweißstoffe. Stuttgart, Verl. v. F. Enke 1907, S 336 ff.

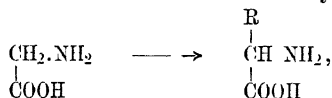
Literatur über Synthese von Polypeptiden: E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine 1890—1906 Berlin, Verlag von J. Springer 1906, 770 Seiten. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, Bd. 39, S. 530. — E. Abderhalden,

Synthese von Dipeptiden.

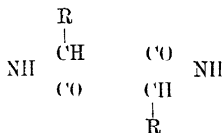
Der erste Schritt in dieser Richtung war die Synthese von Dipeptiden. Der Äthyläther des Glykokolls $\begin{array}{l}CH_2\,NH_2\\|\\COO(C_2H_5)\end{array}$ geht beim Stehen in wässeriger Lösung leicht in ein ringförmiges Anhydrid oder Diketopiperazin über, das sich durch Aufspaltung mit Alkali in Glyzylglyzin umwandelt

$$\begin{array}{lll} CH_2\;CO\;O(C_2H_5) & & CH_2-CO \\ H\;NH \qquad\qquad NH\;H & \longrightarrow \; NH & \qquad NH \;\longrightarrow \\ (C_2H_5)O\;CO-CH_2 & & CO-CH_2 \end{array}$$

$$NH_2.CH_2\,CO \text{———} NH.CH_2\,COOH$$
Glyzyl-Glyzin.

Nun kann man ja alle α-Aminosäuren vom Glykokoll ableiten,

$$\begin{array}{l} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R \\ | \\ CH\,NH_2, \\ | \\ COOH \end{array}$$

indem man ein H durch ein entsprechend gewähltes Radikal ersetzt. So kann man auf dem Umwege uber die Anhydride verschiedene Dipeptide, wie z. B. Alanylalanin, Leuzyl-Leuzin, gewinnen:

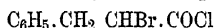
$$\begin{array}{cccc} & R & & \\ & | & & \\ & CH & CO & \\ NH & & & NH \\ & CO & CH & \\ & & | & \\ & & R & \end{array}$$

Kuppelung mit Halogenazylverbindungen.

Die wichtigste Methode zur Darstellung von Polypeptiden ist jedoch gegenwärtig die Kuppelung von Aminosäuren und von Polypeptiden mit Halogenazylverbindungen und nachträglicher Ersatz des Halogens durch die Aminogruppe mit Hilfe von Ammoniak, z B

$$Cl.CH_2\,COCl + NH_2.CH_2.COOH = Cl\,CH_2\,CO-NH.CH_2.COOH + HCl$$
Chlorazetylchlorid — Glyzin — Chlorazetylglyzin

$$Cl\,CH_2.CO-NH.CH_2.COOH + 2NH_3 = NH_2.CH_2\,CO-NH\,CH_2.COOH + NH_4Cl$$
Chlorazetylglyzin — Glyzylglyzin.

Man ist mit Hilfe dieses Kunstgriffes in der Lage, Alanin in Form der Verbindung CH_3—CHBr—COCl, des Brompropionylchlorids, oder Leuzin in Form des α-Bromisokapronylchlorids $\begin{array}{l}CH_3\diagdown\\CH_3\diagup\end{array}CH-CH_2-CHBr-COCl$, oder Phenylalanin in Form des Phenyl-α-Brompropionylchlorids

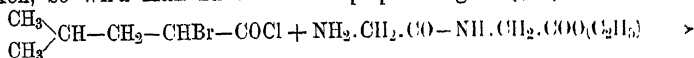
$$C_6H_5.CH_2\,CHBr.COCl$$

mit einer Aminosäure oder einem Polypeptide zu verkuppeln usw.

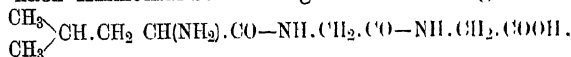
Will man also z. B. ein Leuzylglyzin darstellen, so wird Glykokoll in verdünnter Natronlauge gelöst und unter Schütteln portionenweise mit α-Bromisokapronylchlorid versetzt. Bei Zugabe von Salzsäure scheidet sich das bromhaltige Paarungsprodukt in öliger Form ab, um, aus äthe-

Handb. d Biochemie 1909, Bd. 1, S. 407—429 und Lehrb. d. physiol. Chemie 1909, 2. Aufl, S. 247—258. — K. Raske, Biochem. Handlexikon 1910, Bd. 4, I. Teil, S. 211 bis 352. — P Blumberg, Handb. d. Methoden d. organ. Chemie, hrsgeg von Th. Weyl 1910, Bd. 2, 8. Lief., S. 919—925. — E. Abderhalden, Arbeitsmethoden 1923, I. Teil, Bd. 7, S. 819—858.

rischer Lösung mit Petroläther ungefällt, bald kristallinisch zu erstarren. Durch Behandlung dieses Bromkörpers mit wässerigem Ammoniak wird derselbe in Leuzylglyzin übergeführt.

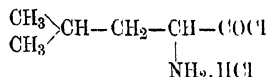
Läßt man das α-Bromisokapronylchlorid etwa auf ein Dipeptid einwirken, so wird man zu einem Tripeptide gelangen, z. B.:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-CHBr-COCl+NH_2.CH_2.CO-NH.CH_2.COO(C_2H_5) \rightarrow$$

und weiter nach Ammoniakbehandlung und Verseifung des Esters:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2\ CH(NH_2).CO-NH.CH_2.CO-NH.CH_2.COOH.$$

Polypeptidsynthese mittels chlorierter Aminosäuren.

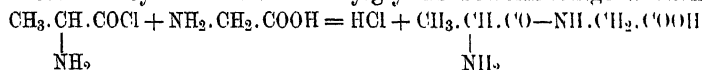
Einen wichtigen Fortschritt bedeutet weiterhin die Überwindung der Schwierigkeit, Chloride der Aminosäuren vom Typus $\begin{matrix}R\\|\\CH.NH_2\\|\\COCl\end{matrix}$ herzustellen, da dadurch die Möglichkeit gegeben ist, Aminosäuren direkt miteinander zu verkuppeln.

Wird z. B. Leuzin mit Azetylchlorid und Phosphorpentachlorid mehrere Stunden lang geschüttelt, so wandelt sich die Aminosäure in das salzsaure Leuzylchlorid

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2.HCl}{\underset{|}{CH}}-COCl$$

um, das die Flüssigkeit als Kristallbrei erfüllt.

Wie man etwa vorgeht, wenn es sich darum handelt, eine Polypeptidsynthese mittels des Chlorids einer Aminosäure zu vollziehen, mag Ihnen folgendes Beispiel illustrieren:

Es soll die Synthese des d-Alanylglyzins bewerkstelligt werden:

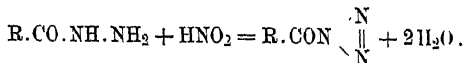
$$CH_3.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.COCl+NH_2.CH_2.COOH=HCl+CH_3.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}.CO-NH.CH_2.COOH$$

Zu diesem Zwecke wird salzsaures Alanylchlorid, das in der angedeuteten Weise (mittels Azetylchlorid und Phosphorpentachlorid) aus Alanin bereitet worden ist, in die auf 0° abgekühlte Lösung des Glykokollesters in Chloroform eingetragen. Es wird nunmehr bei stark vermindertem Drucke eingedampft, die zur Bindung der Salzsäure berechnete Menge Natriummethylats eingetragen und aus dem Filtrate vom abgeschiedenen Kochsalz das Kondensationsprodukt als Öl erhalten. Schließlich wird noch durch verdünnte Lauge das veresterte Karboxyl verseift und das d-Alanylglyzin so in kristallinischer Form erhalten[1].

Verkettung von Aminosäuren nach Curtius.

Ein ganz anderes Prinzip der Verkettung von Aminosäuren, das zwar für die Polypeptidsynthese einstweilen von geringerer Bedeutung war, jedoch an sich sehr interessant ist, rührt von CURTIUS[2]) her.

Durch Einwirkung von Hydrazin NH_2-NH_2 auf Säurechloride oder Ester entstehen Säurehydrazide $R.CO.NH.NH_2$. Dieselben gehen bei Einwirkung salpetriger Säure in Säureazide über:

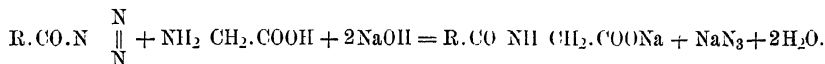
$$R.CO.NH.NH_2+HNO_2=R.CON\begin{matrix}\diagup N\\ \|\\ \diagdown N\end{matrix}+2H_2O.$$

---

[1]) Vgl. E ABDERHALDEN, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 548 ff.

[2]) TH CURTIUS, Journ. f. prakt. Chem. 1904 (2), Bd. 70, S. 57 ff. Literatur: Jahresber. f. Tierchemie 1904, Bd. 34, S. 12.

Die Säureazide der Aminosäuren sind nun höchst reaktionsfähige Verbindungen, welche sich mit Aminosäuren in alkalischer Lösung unter Abspaltung von Stickstoffalkali paaren können, z. B.

$$R.CO.N \begin{matrix} N \\ \| \\ N \end{matrix} + NH_2\,CH_2.COOH + 2NaOH = R.CO\,NH\,CH_2.COONa + NaN_3 + 2H_2O.$$

Synthetische Polypeptide

In planvoller und zielbewußter Arbeit ließ nun EMIL FISCHER in seiner vortrefflich ausgestatteten wissenschaftlichen Werkstätte lange Polypeptidketten schmieden. Zuerst kamen als Glieder die einfachsten und am bequemsten zugänglichen Aminosäuren daran, wie das Glykokoll, Alanin, Leuzin und Tyrosin; dann kamen unter tätiger Mitwirkung ABDERHALDENS aber auch die komplizierteren oder weniger leicht zugänglichen Bausteine des Proteinmoleküls an die Reihe, das Isoleuzin[1]), das Valin[2]), das Serin[3]), die Asparaginsäure[4]), das Zystin[5]), das Phenylalanin[6]), das Prolin[7]), Histidin[8]), Tryptophan[9]), Dijodtyrosin[10]) und die Diaminosäuren[11]).

So wurden denn die Ketten immer länger, die Kombinationen immer mannigfaltiger. Wer sich von dem Umfange der hier geleisteten Arbeit einen richtigen Eindruck verschaffen will, die in ihrer Planmäßigkeit und Eigenart in der Geschichte der chemischen Wissenschaft wohl ihresgleichen sucht, schlage den Artikel über Polypeptide im biochemischen Handlexikon auf[12]), welches unsere Wissenschaft ABDERHALDENS hervorragendem Organisationstalente verdankt. Da kann ein jeder bequem Heerschau halten und die ganze Armee an sich vorbeidefilieren lassen.

Wenn nun der Chemiker seine Freude gehabt hat, darf dann aber auch der Biologe wieder zum Worte kommen und fragen, ob man denn auch wirklich, nach Maßgabe als die Polypeptidketten in die Länge gewachsen sind, sich Körpern von eiweißähnlichen Eigenschaften genähert hat.

Oktadekapeptid

Man ist dann glücklich bei einem Oktadekapeptide angelangt, also bei einer Kette von 18 Gliedern. Es ist dies ein Leuzyl-triglyzyl-leuzyl-triglyzyl-leuzyl-oktaglyzyl-Glyzin, also:

Leuzin(Glyzin)$_3$-Leuzin(Glyzin)$_3$-Leuzin(Glyzin)$_9$, d. h. eine Glyzylglyzinkette, in die an drei Stellen Leuzinmoleküle eingefügt sind. Das Molekulargewicht dieser Verbindung beträgt über 1200, fällt sonach bereits in die

---

[1]) E. ABDERHALDEN und P. HIRSCH, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 2435. Dieselben und J. SCHULER, ebenda 1908, Bd. 42, S. 3394.

[2]) E. FISCHER und H. SCHEIBLER, Ann. d. Chem. 1908, Bd. 363, S. 136.

[3]) E. FISCHER und H. ROESNER, Ann. d. Chem. 1910, Bd. 375, S. 199.

[4]) E. FISCHER und A. FIEDLER, Ann. d. Chem. 1910, Bd. 375, S. 181. — E. FISCHER und E. KÖNIGS, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1907, Bd. 40, S. 2048.

[5]) E. FISCHER, U. SUSUSKI und O. GERNGROSS, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 4575 und 1909, Bd. 42, S. 485.

[6]) E. FISCHER und A. LUNIAK, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 42, S. 4752. — E. FISCHER und W. SCHOELLER, Ann. d. Chem. Bd. 357, S. 1.

[7]) E. FISCHER und G. REIF, Ann. d. Chem. 1908, Bd. 363, S. 118.

[8]) E. FISCHER und L. H. CONE, Ann. d. Chem. 1908, Bd. 363, S. 107 ff. — E. ABDERHALDEN und KEMPE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1907, Bd. 40, S. 2738.

[9]) E. ABDERHALDEN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 42, S. 2331. — H. FISCHER, ebenda 1909, Bd. 42, S. 4320.

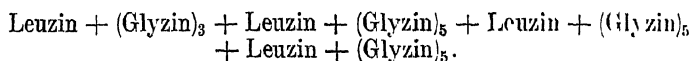
[10]) E. ABDERHALDEN und M. GUGGENHEIM, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1908, Bd. 41, S. 2852.

[11]) E. FISCHER und SUSUSKI, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, Bd. 38, S. 4173 und Sitzungsber. d. preuß. Akad. 8. Dezember 1904.

[12]) K. RASKE, Polypeptide, Biochem. Handlexikon 1910, S. 211—352.

den Albumosen gewöhnlich zugeteilte Größenordnung. Es läßt sich nicht leugnen, daß diese Substanz einer Albumose ähnlich ist. Sie bildet ein farbloses Pulver, das selbst nach scharfem Trocknen im Vakuum noch beharrlich Wasser zurückhält. Während die einfachen Polypeptide gut kristallisieren, ist bei diesem hochmolekularen Produkte seine Unkristallisierbarkeit auffallend. Es ist löslich in Wasser, und die Lösung schäumt selbst in starker Verdünnung. Sie ist fällbar durch Tannin und Phosphorwolframsäure. Die letztere Fällung zeigt das für Albumosen charakteristische Verhalten der Lösung in der Wärme und des Wiederausfallens in der Kälte. Die Peptidlösung ist durch Ammonsulfat aussalzbar; sie besitzt, im Gegensatz zum süßen Geschmack ihres Hauptbestandteiles, des Glyzins, den für Peptone charakteristischen bitteren Geschmack; sie gibt, wie überhaupt die höheren Polypeptide es zu tun pflegen, die Biuretreaktion und ist durch Säurehydrolyse sowie durch Trypsin spaltbar. Was will man also eigentlich noch mehr? E. Fischer[1]) sagt mit Recht, daß man, wenn man einem derartigen Produkte in der Natur begegnet, wohl keine Bedenken tragen würde, dasselbe als Protein anzusprechen.

Weiterhin ist es Abderhalden[2]) gelungen, ein aus Leuzin- und Glyzinkomplexen bestehendes Polypeptid aus 22 Gliedern aufzubauen.

$$\text{Leuzin} + (\text{Glyzin})_3 + \text{Leuzin} + (\text{Glyzin})_5 + \text{Leuzin} + (\text{Glyzin})_5 \\ + \text{Leuzin} + (\text{Glyzin})_5 .$$

Auffindung von Dipeptiden unter den Eiweißspaltungsprodukten

Die Annahme, daß die Aminosäuren im Proteinmoleküle säureamidartig miteinander verkettet sind, hat durch die Auffindung von Polypeptiden unter den Eiweißspaltungsprodukten eine glänzende Bestätigung erfahren.

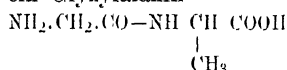
Auf der Karlsbader Naturforscherversammlung im Jahre 1902 machte Emil Fischer die Mitteilung, daß es ihm gemeinsam mit Bergell gelungen ist, aus dem Seidenfibroine durch kombinierte Hydrolyse mit starker Salzsäure, Trypsin und warmem Barytwasser ein kristallinisches Dipeptid zu gewinnen, das als Glyzylalanin gedeutet wurde. Diese Annahme wurde später von E. Fischer und Abderhalden[3]) durch Vergleich der durch partielle Hydrolyse und durch Synthese erhaltenen Produkte sichergestellt.

Seitdem sind noch eine große Anzahl durch partielle Hydrolyse aus den verschiedenen Eiweißkörpern gewonnene Dipeptide insbesondere durch die Untersuchungen von E. Fischer, Abderhalden, Levene, Osborne, Skraup und ihrer Mitarbeiter bekannt geworden; diese Dipeptide enthalten Glyzin, Alanin, Valin, Leuzin, Glutaminsäure, Tyrosin, Phenylalanin und Prolin in verschiedenen Kombinationen[4]). So hat z. B. Abder-

[1]) E. Fischer, Ber. d deutsch. chem. Ges 1907, Bd. 40, S. 1754.
[2]) E Abderhalden und Fodor, Ber d deutsch. chem. Ges. 1916, Bd. 49, S. 2449.
[3]) E. Fischer und Abderhalden, Ber. d deutsch. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 752.
[4]) E. Fischer und E Abderhalden, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1906, Bd. 39, S. 752 und 2315; 1907, Bd 40, S. 3544. — E. Abderhalden, Zeitschr f. physiol. Chem. 1909, Bd 63, S. 401. — E Abderhalden und C. Funk, ebenda 1909, Bd. 62, S. 315; 1910, Bd 64, S. 436. — P. A. Levene und W. A Beatty, Journ. of experim. Med. 1906, Vol. 8, p 461 und Ber. d deutsch. chem Ges. 1906, Bd. 39, S. 2060. — P. A. Levene und G. B. Wallace, Zeitschr. f. physiol. Chem 1906, Bd. 47, S. 143. — Th. B. Osborne und S H Clapp, Amer. Journ. of Physiol. 1907, Vol. 18, p. 123. — Zd. H. Skraup, Monatsh. f. Chem 1908, Bd. 29, S. 791. — P. A. Levene, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 3168.

HALDEN[1]) Seidenfibroin mit H_2SO_4 70% in der Kälte hydrolisiert und in dem Gemische Glyzylalanin, Leuzylalanin, Leuzylvalin und Prolylglyzin nachgewiesen.

Zur Darstellung derartiger Dipeptide[2]) aus dem Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte empfiehlt es sich, die Eiweißkörper nicht mit Säure zu kochen; dieselben werden vielmehr der langdauernden Einwirkung starker Mineralsäuren bei Zimmertemperatur oder höchstens bei Brutofentemperatur ausgesetzt. Die Schwefelsäure wird mit Baryt, bzw. die Salzsäure mit Kupferoxydul entfernt und eine Trennung hochmolekularer und einfacherer, nicht basischer Spaltungsprodukte durch Phosphorwolframsäure bewerkstelligt. Sodann wird eine weitere Trennung mit Hilfe der Veresterungsmethode durchgeführt, wobei gasförmige Salzsäure unter Kühlung eingeleitet, das Estergemenge aus den Chlorhydraten durch das berechnete Quantum Natrium in Freiheit gesetzt und die Destillation bei niederem Drucke und einer 40° nicht übersteigenden Temperatur durchgeführt wird. Dabei gehen die Ester der Monoaminosäuren teilweise über, während kompliziertere Spaltungsprodukte und höher siedende Aminosäureester im Rückstande bleiben. Die letzteren werden noch durch Ausschütteln mit Äther entfernt und der ungelöste Rückstand schließlich in Alkohol aufgenommen. Beim Stehen der alkoholischen Lösung können aus Dipeptidestern entstandene Anhydride sich kristallinisch abscheiden. So wird beispielsweise ein Glyzylalanin

$$NH_2.CH_2.CO-NH.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.COOH$$

in Form des Anhydrides zum Vorschein kommen:

$$NH\begin{array}{c}\diagup CH_2-CO \diagdown \\ \diagdown CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} \diagup\end{array}NH$$

Anwendung des Naphthalinsulfochlorids zur Charakterisierung von Polypeptiden.

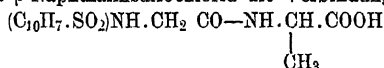
Hat man einmal festgestellt, aus welchen Komponenten sich ein gegebenes Polipeptid aufbaut, so ist seine chemische Natur damit noch lange nicht festgestellt. Es ergeben sich dann noch in der Regel mehr oder minder zahlreiche Isomeriemöglichkeiten. Nehmen wir z. B. nur den einfachen Fall eines Dipeptides, das bei seiner Hydrolyse in Alanin und Glyzin zerfällt, so ergeben sich für ein solches, von sterischen Konfigurationen ganz abgesehen, ohne weiteres zwei Möglichkeiten: Es kann sich um ein Glyzylalanin

$$NH_2.CH_2.CO-NH.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.COOH$$

oder aber um ein Alanylglyzin

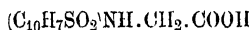
$$NH_2.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.CO-NH.CH_2.COOH$$

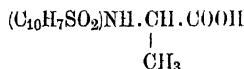
handeln. Die einfache Analyse kann da keine Entscheidung bringen. EMIL FISCHER hat in einem solchen Falle einen scharfsinnigen Kunstgriff in Anwendung gebracht. Bekanntlich besitzt das Naphthalinsulfochlorid das Vermögen, mit freien NH_2-Gruppen unter Bildung schwerlöslicher, haltbarer Verbindungen zu reagieren. Ein Glyzylalanin wird mit β-Naphthalinsulfochlorid die Verbindung

$$(C_{10}H_7.SO_2)NH.CH_2.CO-NH.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.COOH$$

[1]) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 128, S. 119.

[2]) Vgl. E. ABDERHALDEN, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 1, S. 430 und Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 1910, Bd. 2, S. 529—534.

geben. Wird diese mit mäßig verdünnter Salzsäure erhitzt, so werden die beiden Glieder der Polypeptidkette auseinandergerissen. Die Verbindung zwischen Naphthalinsulfogruppe und Aminosäure dagegen bleibt erhalten, und bei näherer Untersuchung der Spaltungsprodukte kommt ein β-Naphthalinsulfoglyzin

$$(C_{10}H_7SO_2)NH.CH_2.COOH$$

zum Vorschein. Hätte es sich dagegen um ein Alanylglyzin gehandelt, so wäre ein β-Naphthalinsulfoalanin

$$\begin{array}{c}(C_{10}H_7SO_2)NH.CH.COOH \\ | \\ CH_3\end{array}$$

zutage getreten. ABDERHALDEN und E. FUNK[1]) haben die Brauchbarkeit dieser Methode am Beispiele eines **Tripeptides**, des Glyzylalanyltyrosins, dargelegt

Tripeptide. Die Bemühungen, durch partielle Hydrolyse von Proteinen zu höher zusammengesetzten Polypeptiden zu gelangen, haben auch bereits einige Erfolge gezeitigt So erhielt ABDERHALDEN[2]) durch vorsichtige Spaltung von **Edestin** mit 70%iger Schwefelsäure und nachherige Fraktionierung unter Anwendung von Phosphorwolframsäure Quecksilbersulfat und Silbernitrat, ein amorphes **Tripeptid**, das aus Leuzin, Glutaminsäure und Tryptophan bestand. Aus **Schafwolle** wurde ein Peptid erhalten, das bei der Spaltung Glutaminsäure, Zystin und Tyrosin lieferte, aus **Seide** ein Alanylglyzyltyrosin usw. usw

Tetrapeptid. Von besonderem Interesse ist ein **Tetrapeptid**, das E. FISCHER und ABDERHALDEN[3]) aus Seidenfibroin in der Kälte durch fraktionierte Fällung mit Phosphorwolframsäure und Alkohol dargestellt haben. Dasselbe ist ein amorpher Biuretkörper, der in Wasser leichtlöslich, mit Alkohol fällbar ist, von gesättigter Ammonsulfatlösung in dicken Flocken ausgesalzen wird. Auch Tannin, ebenso wie Salpetersäure in salzreicher Lösung vermag ihn zu fällen. Er trägt sonach durchaus den Charakter einer Albumose, trotzdem sein Molekül nur aus wenigen Komponenten aufgebaut ist Es besteht aus je zwei Molekülen Glykokoll, einem Molekül d-Alanin und einem Molekül l-Tyrosin. Es gelang weiterhin, das Tetrapeptid in zwei Dipeptide aufzulösen, von denen das eine aus Glykokoll und Alanin, das andere aus Glykokoll und Tyrosin aufgebaut ist, auch wurde mit Hilfe der Naphthalinsulfomethode festgestellt, daß sich das Glykokoll am Anfange der Kette befindet. Damit ist aber noch lange nicht alles geschehen. Die Zahl der durch Stellungsisomerie bedingten Möglichkeiten ist noch immer eine große, und nicht weniger als acht strukturisomere Tetrapeptide kommen noch in Betracht. Da hilft nun die Analyse nicht mehr weiter und die **Synthese** tritt in ihre Rechte. Es wurde nichts anderes übrig bleiben, als alle acht möglichen Tetrapeptide synthetisch aufzubauen und nachher zu vergleichen, welches von denselben mit dem aus dem Proteine gewonnenen Polypeptid identisch sei[4]). Das ist nun freilich leicht gesagt. Wissen Sie aber auch, welche Summe von Mühe und Arbeit nur dieses einzige relativ einfache Problem in praxi bedeutet?

Die Zahl der aus 7 verschiedenen Aminosäuren sich ergebenden Permutationen, wenn ausschließlich deren Reihenfolge geändert wird, beträgt bereits etwa 7000, aus 8 Aminosäuren ergeben sich etwa 40000 Kombinationen, aus 10 Aminosäuren deren 3600000, aus 15 Aminosäuren 1300 Milliarden[4]). Ein Protein, welches aus 30 Aminosäuren besteht, von denen 18 untereinander verschieden sind, kann in $1,28 . 10^{27}$ Isomeren existieren; das sind mehr als 1000 Quadrillionen[5]). Trotz der Vorschule, die wir im Laufe der letzten Jahre dank Kriegsanleihen, Geldentwertung u. dgl. in bezug auf große Zahlen durchgemacht haben, sind dies nun freilich Werte, für die uns jede Vorstellungsmöglichkeit abgeht.

---

[1]) E. ABDERHALDEN und C. FUNK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 46, S. 436.
[2]) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 373 und 1911, Bd. 72, S. 1.
[3]) E. FISCHER und E ABDERHALDEN, Ber d. deutsch. chem Ges. 1907, Bd. 40, S. 3544. — E FISCHER, ebenda 1908, Bd. 41, S. 850
[4]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. Physiol. 3. Aufl., S. 361.
[5]) E. FISCHER, Sitzungsber. d. Berliner Akademie 1916.

Die Struktur der Proteine.

Das Gleichnis von den Perlenschnuren.

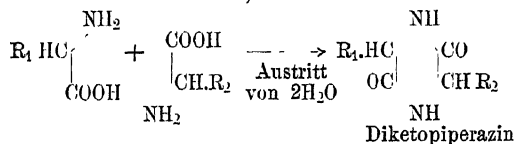
Die einfache Vorstellung, daß die Proteine einfach aus in gerader Linie aneinander gereihten Aminosäureradikalen bestehen, konnte auf die Dauer auch den hellblickenden Mann, von dem sie zuerst ausgesprochen worden war, nicht befriedigen. So erinnere mich, daß, wenn mein lieber Lehrer FRANZ HOFMEISTER auf dieses Thema zu sprechen kam, er sich etwa in folgendem Sinne zu äußern pflegte Wir können uns die langen Polypeptidketten grobsinnlich etwa als Glasperlschnüre vorstellen. Jede Art von Aminosäuren, die im Eiweißmoleküle vorkommen, sei durch eine besondere Farbe charakterisiert So werden die Perlschnüre ein recht buntfröhliches Bild darbieten. Die einzelnen Arten von Glasperlen werden nun nicht etwa in gleicher Zahl vorhanden sein. Stellen wir uns z. B. die Leuzinperlen rot, die Tyrosinperlen grün, die Zystinperlen weiß vor, so wird eine derartige Perlenschnur viele rote, dazwischen eingestreut viel spärlichere grüne Perlen aufweisen, zwischen denen nur ganz wenige weiße Perlen eingeschoben sind. HOFMEISTER meinte aber, mit der einfachen Perlenschnurvorstellung werde man schwerlich sein Auslangen finden können. Man musse sich vielleicht eher die Sache so vorstellen, daß eine ganze Menge parallel verlaufender Perlenschnüre durch zahlreiche Querbindungen miteinander zu einem Maschenwerke verknüpft seien, etwa nach Art der bunten und geschmackvollen Perlengewebe, wie sie oft in orientalischen Bazaren als Frauenschmuck feilgeboten werden.

Was HOFMEISTER vorgeahnt hat, ist später in präziserer Form ausgestaltet worden und gerade im Laufe der letzten Jahre ist diese Seite des Eiweißproblems in den Vordergrund des Interesses gerückt[1].

Diketopiperazine.

Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß sich unter den Bruchstucken der Eiweißmolekule, wie sie durch Fermenteinwirkung und gemäßigte Säurehydrolyse abgespalten werden, regelmaßige Diketopiperazine finden (Diketoderivate des Piperazins $\begin{matrix} & NH & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{matrix}$), die man aus der Aneinanderlagerung zweier α-Aminosäuren unter Austritt zweier Wassermoleküle entstanden denken kann[2])

$$R_1HC\begin{matrix} NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} COOH \\ | \\ CH.R_2 \\ NH_2 \end{matrix} \xrightarrow[\text{von } 2H_2O]{\text{Austritt}} \begin{matrix} & NH & \\ R_1.HC & & CO \\ OC & & CH\,R_2 \\ & NH & \end{matrix}$$

Diketopiperazin

Es ergab sich aber nunmehr die wichtige Frage: Sind derartige Gebilde sekundär entstandene Kunstprodukte, oder aber sind sie als solche im Eiweißmoleküle vorgebildet? Diese Frage ist nicht ganz einfach zu beantworten.

Was zunächst die Menge derselben betrifft, ist dieselbe nach ABDERHALDEN und FUNK in gewöhnlichen Produkten einer gemäßigten Eiweißspaltung meist nur sehr gering. Anders dagegen, wenn etwa nach

---

[1]) Eine umfassende Darstellung des ganzen Gebietes mit vollständigem Literaturverzeichnis bei A. BLANCHETIÈRE, Bull. Soc. Chem. biologique 1925, Tome 7, p. 218.

[2]) Literatur über die zahlreichen bei der Eiweißspaltung bisher aufgefundenen Diketopiperazine siehe BLANCHETIÈRE a. a. O. p 227.

SSADIKOW Proteine im Autoklaven mit Oxalsäure hydrolysiert worden sind; dann kehren sich die Verhältnisse gänzlich um. man findet nämlich nur Spuren von Aminosäuren, die Hauptmenge dagegen in Form von Anhydriden. Was ist da Natur und was Kunst?

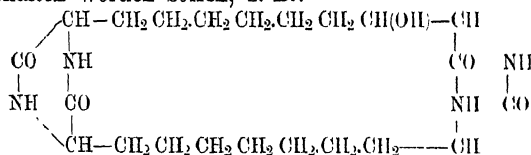
Daß Diketopiperazinen mit der größten Leichtigkeit entstehen können, unterliegt ja nicht dem geringsten Zweifel. Man braucht z. B. Glyzylglyzin nur mit HCl 0,5 % auf 180° zu erhitzten oder [1]) aber Aminosäuren mit Glyzerin zu erwärmen.

Beobachtungen von Ssadikow und Zelinsky.

Nach SSADIKOW und ZELINSKY[2]) erleiden Aminosäuren (wie Glyzin, Alanin und Asparaginsäure) unter Einwirkung von Säuren und Alkalien, auch wenn dieselben ziemlich verdünnt sind, eigenartige Umgestaltungen Bei unvollkommener Hydrolyse durch kochende konzentrierte Säuren, insbesondere aber bei partieller Hydrolyse mit kalten konzentrierten Säuren, können Kondensationsprodukte aus Aminosäuren entstehen. Bei dieser »Peptisation« sollen unter Umständen außer den gewöhnlichen Peptidbindungen vom Typus $NH_2.CH_2.CO—NH.CH_2.COOH$ auch »Methylenverknüpfungen« vom Typus

```
NH2.CH ---- CH NH2
  |          |
 COOH       COOH
```

unter Austritt von 2H entstehen können. Andrerseits sind aber die genannten Autoren doch zu der Anschauung gekommen, die Polypeptidtheorie sei nicht richtig. Es liege vielmehr im Eiweißmoleküle ein kompliziertes System von Ringen, unter denen »Peptine« eine dominierende Stellung einnehmen sollen, nämlich Diketopiperazine, die angeblich durch lange CH_2-Ketten zusammengehalten werden sollen, z. B.:

```
     /CH—CH2 CH2.CH2 CH2.CH2 CH2 CH(OH)—CH
    /  |                                 |
CO    NH                                CO   NH
|      |                                 |    |
NH    CO                                NH   CO
  \    |                                 |
   \CH—CH2 CH2 CH2 CH2 CH2.CH2.CH2 ——— CH
```

Die Wasserstoffe der langen Methylenketten können angeblich in mannigfacher Weise durch (OH) und (NH_2)-Gruppen substituiert werden. Andere Formelbilder der russischen Autoren sind aber noch viel komplizierter und glaube ich auf die Wiedergabe derselben um so eher verzichten zu können, als bei der Konstruktion derselben mehr Phantasie als Kritik tätig gewesen ist und dieselben infolge dessen bei den Fachgenossen im ganzen eine wenig freundliche Aufnahme gefunden haben. »Es muß mit allem Nachdrucke betont werden,« sagt ABDERHALDEN, »daß für keine der von SSADIKOW und ZELINSKY aufgestellten Formeln sie einen Beweis für die angenommene Struktur erbracht haben. Es handelt sich zunächst um reine Phantasien«. Jedenfalls hatten aber die anschließenden Diskussionen das Gute, daß der ganze Komplex verwandter Probleme wieder in den Vordergrund gerückt ist.

Sicherlich aber ist die Zahl der hier in Betracht kommenden Strukturmöglichkeiten eine große. So scheinen insbesondere bei protrahierter, tryptischer Verdauung unter Umständen auch Anhydride des Tyrosins, Tryptophans und Histidins vom Typus $\begin{matrix} R\,CO \\ R\,CO \end{matrix}\!\!>\!O$ auftreten zu können [3]).

---

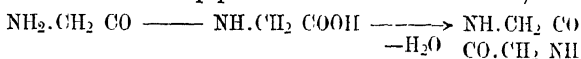
[1]) Nach MAILLARD.

[2]) W. G. SSADIKOW und N. D. ZELINSKY (Moskau), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 136, S. 241; 1924, Bd. 141 und 147, S. 30.

[3]) S. FRÄNKEL (Wien) und Mitarbeiter, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 120; 1922, Bd. 130.

Es ist freilich mit Recht geltend gemacht worden, die Tatsache an sich, daß bei der Proteinspaltung mit HCl 1% zahlreiche zyklische Polypeptide auftreten, könne noch nicht beweisen, daß derartige Komplexe im Eiweißmoleküle vorgebildet seien, da sich unter gleichen Bedingungen ja sogar schon bei anhaltendem Kochen mit Wasser z. B. auch das Glyzylglyzin zu einem Diketopiperazide zusammenschließt[1].

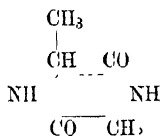
$$NH_2.CH_2\,CO - NH.CH_2\,COOH \xrightarrow[-H_2O]{} \begin{matrix} NH.CH_2\,CO \\ CO.CH_2\,NH \end{matrix}$$

Abderhaldens Beobachtungen.

Nichtsdestoweniger ist ABDERHALDEN[2]) zu der Überzeugung gelangt, daß das Eiweißmolekül tatsächlich nicht nur Polypeptidketten, sondern auch durch anhydridartige Verkettungen entstandene Ringstrukturen enthalte. So wurde durch Einwirkung von 70%iger Schwefelsäure auf Gänsefedern eine kristallisierte Substanz erhalten, die bei weiterer Spaltung in 2 Molekülen Prolin, 1 Molekül Oxyprolin und 1 Molekul Glykokoll zerfiel und der vielleicht die Struktur

HO HC—CH₂
H₂C CH CO——NH.CH₂.CO
  N |
  | |
  CO   N
HC CH   OC—HC CH₂
| N   H₂C CH₂
H₂C—CH₂

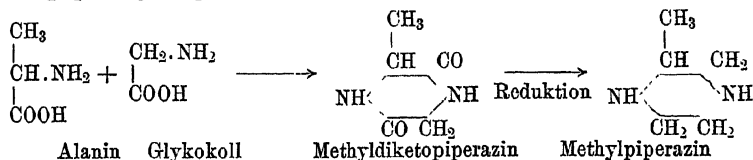
zukommen könnte.

Aus Seide wurde ein aus 1 Molekul Serin, 3 Molekülen Alanin und 1 Molekül Glykokoll bestehendes anhydridartiges Produkt gewonnen, neben Alanylglyzinanhydrid.

CH₃
|
CH CO
NH   NH
CO CH₂

In ersterem könnte möglicherweise das Serin, sowohl vermöge seiner Karboxyl-, als auch vermöge seiner Hydroxylgruppe als Bindeglied dienen.

Daß aber Alanylglyzinanhydrid wirklich im Proteinmolekül vorgebildet sei, geht klar aus dem Umstande hervor, daß es durch Reduktion von Seidenpepton gelungen ist, zu Methylpiperazin zu gelangen, also:

$$\underset{\text{Alanin}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}} + \underset{\text{Glykokoll}}{\begin{matrix} CH_2.NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Methyldiketopiperazin}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH\ \ CO \\ NH \quad NH \\ CO\ \ CH_2 \end{matrix}} \xrightarrow{\text{Reduktion}} \underset{\text{Methylpiperazin}}{\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH\ \ CH_2 \\ NH \quad NH \\ CH_2\ \ CH_2 \end{matrix}}$$

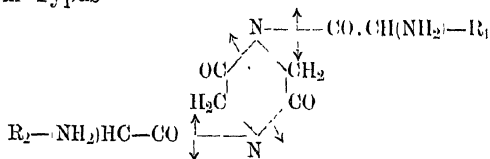
---

[1]) P. BRIGL, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1923, Bd. 56, S. 1887. — E. ABDERHALDEN, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 149, S. 572.

[2]) E. ABDERHALDEN mit E. KOMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 128, S. 119; 1924, Bd. 129, S. 106; Bd. 136, S. 134; Bd. 139, S. 181.

Dagegen geben einfache, nicht zu einem Ringe geschlossene Dipeptide bei der Reduktion keine Piperazine.

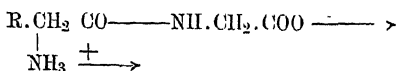
ABDERHALDEN ist aber noch einen Schritt weiter gelangt und hat gewisse Farbenreaktionen kennen gelehrt, die den Proteinen mit den Diketopiperazinen gemeinsam sind, dagegen den Aminosäuren und auch den Polypeptiden abgehen, so eine Reaktion mit Pikrinsäure (rotbraune Färbung bei Alkalizusatz), mit m-Dinitroverbindungen sowie mit m-Diaminen (nach BITTO) u. dgl. m.

Vielleicht, so meint ABDERHALDEN, könnte man sich das Eiweiß als »eine Zusammensetzung assoziierter, durch Nebenvalenzen vereinigter Anhydridkomplexe« vorstellen und so seine Labilität und Reaktionsfähigkeit verstehen. Vielleicht könnte man auch so die Beobachtung begreifen, daß z. B. durch Pepsinsalzsäure Proteine weitgehend desintegriert werden können, ohne daß die Zahl freier NH_2-Gruppen zunimmt. Denn solange die Diketopiperazinringe nur voneinander losgerissen, nicht aber selbst gesprengt werden, brauchen ja eben keine neuen NH_2-Gruppen freigelegt zu werden. Es ist klar, daß in einem Komplexe vom Typus

N—CO.CH(NH₂)—R₁
OC CH₂
H₂C CO
R₂—(NH₂)HC—CO — N

zwei Arten von Spaltungen möglich sind: die durch die nicht punktierten Pfeile angedeutete Spaltung, bei der der Diketopiperazinkomplex intakt bleiben, könnte etwa die Wirkung des Pepsins charakterisieren. Die Wirkungsart des Trypsins dagegen könnte man als Ringsprengung im Sinne des punktierten Pfeiles verstehen[1].

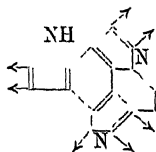
Allerhand Hypothesen.

Sicherlich gibt es aber noch unzählige andere Erklärungsmöglichkeiten. Vielleicht kommen auch »bipolare Strukturen« nach dem Schema[2])

$$\begin{array}{l} R.CH_2\ CO\text{———}NH.CH_2.COO\ \text{———}> \\ \quad | \\ NH_3\ \overset{+}{\text{———}}> \end{array}$$

in Betracht, um die Labilität, Denaturierbarkeit und Neigung zur Ringbildung zu erklären.

Die Hypothese TROENSEGAARDS[3]) wiederum vermutet im Eiweißmoleküle Agglomerate von je 3 Oxypyrrolkernen, die sich rings um einen Benzolkern gruppieren:

NH
N
N

---

[1]) Vgl. auch H. R. MARSTON, Biochem. Journ. 1923, Bd. 17, S. 851. — E. ABDERHALDEN, Naturwiss. 1924, Bd. 12, S. 716; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 143, S. 291 mit E. Schwab.

[2]) Nach P. PFEIFFER.

[3]) TROENSEGAARD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 112, S. 86; 1923, Bd. 127, S. 137; 1924, Bd. 133, S. 116.

Da drängt sich denn auch gleich der Gedanke auf, ob denn am Ende gar die vier im Hämatin- und Chlorophyll-Moleküle (s. u. Vorl. 15) in symmetrischer und sehr charakteristischer Form angeordneten Pyrrolkomplexe schon im Eiweißmolekule der Muttersubstanzen dieser Farbstoffe in eben dieser Anordnung irgend wie vorgebildet sein könnten.

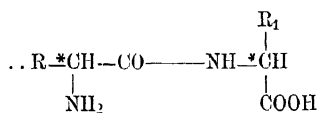
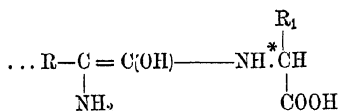
Sie sehen, da gibt es unendlich viel zu spekulieren und zu spintisieren! Und wir wissen ja in der Eiweißchemie noch so unendlich wenig! Können wir doch selbst so einfache Fragen noch nicht beantworten wie z. B. die, ob es wirklich in erster Linie die freien Aminogruppen des Lysins sind, die wir mit Formol titrieren oder nach VAN SLYKE bestimmen — oder ob es die freien Karboxyle der Dikarbonsäuren seien, die für den sauren Charakter der Proteine in erster Linie maßgebend sind. — Sie merken schon, die Eiweißchemie ist eben noch eine freie Landschaft, weit und hoffnungsgrün, gleich den Prärien, wo ein jeder, der das Rößlein Phantasie zu reiten weiß, ihm dann und wann gerne die Zugel schießen lassen mag, damit es sich so recht nach Herzenslust ausgaloppieren kann. Und das ist gut so und recht so, ob auch die Philister der Wissenschaft mißtrauisch und mißbilligend darob die Köpfe schütteln. Denn ohne Phantasie kann die Wissenschaft nicht gedeihen und es ist weiter gar kein Unglück, wenn manchmal ein Rößlein auf der weiten, grünen Prärie durchgeht; gibt es doch immer ruhige, solide und höchst respektable Männer genug, die zwar nicht selbst zu reiten, wohl aber allenfalls ein durchgegangenes Pferdchen beim Heckentore einzufangen verstehen. Aber die, welche wirklich weiterkommen, sind schließlich doch immer die guten Reiter; freilich nur jene, welche auch die Zügel zu gebrauchen verstehen.

Razemisation der Proteine.

Schließlich möchte ich Ihre Aufmerksamkeit noch auf eine interessante Erscheinung hinlenken: die Razemisation der Proteine. KOSSEL und später DAKIN haben gefunden, daß Proteine, die der Alkalieinwirkung bei 38° längere Zeit unterworfen werden, einer Razemisation, d. h. einer Abnahme ihres optischen Drehungsvermögens unterliegen. Es hat sich aber weiter ergeben, daß die optische Drehung niemals vollig aufgehoben wird. Man könnte dafür sich etwa folgende Erklärung zurechtlegen[1]: Ein Peptid kann in zwei Modifikationen vorkommen. a) in der Ketoform

$$\begin{array}{lcl} & & R_1 \\ & & | \\ ..R\overset{*}{-}CH-CO & \text{———} & NH\overset{*}{-}CH \\ \quad\;\; | & & \;\;| \\ \quad NH_2 & & COOH \end{array}$$

b) in der Enolform

$$\begin{array}{lcl} & & R_1 \\ & & \;^{*}| \\ ...R-C=C(OH) & \text{———} & NH.CH \\ \quad\;\; | & & \;\;| \\ \quad NH_2 & & COOH \end{array}$$

Die mit Sternchen bezeichneten C* sind assymetrische Kohlenstoffatome, die sonach eine optische Aktivität der Verbindung bedingen müssen. Es ist nun klar, daß wenn die Ketoform in die Enolform übergeht, das Auftreten doppelter Bindungen eine Abnahme der Anzahl assymetrischer Kohlenstoffatome und damit auch der optischen Aktivität der Verbindung zur Folge haben wird. Tatsächlich sind alle Aminosäuren eines lang-

[1]) Vgl. diesbez. BLANCHETIÈRE a. a. O.

gestreckten, geraden Polypeptid einer Enolisation fähig, außer der endständigen, die ja keine Ketongruppe enthält. Man könnte sich also etwa vorstellen, daß die gemäßigte Alkalienwirkung Ketongruppen in Enolgruppen überführt.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Trypsinverdauung von Proteinen nur schwer usque ad finem, d. h. bis zum abiureten Stadium geführt werden kann. Wahrscheinlich hängt dies mit der Razemisation der Peptide unter Einwirkung des in der Verdauungsflüßigkeit enthaltenen Alkalis zusammen. Darum betonen Dakin und Dudley[1]) die Notwendigkeit, die Alkalinität bei der Trypsinverdauung möglichst niedrig zu halten. Razemisierte Proteine sind den zerstörenden Kräften des Stoffwechsels nur wenig oder gar nicht zugänglich und daher im Organismus sehr unvollkommen verwertbar.

Ich möchte den Abschnitt der Eiweißchemie mit einem Ausspruche Emil Abderhaldens abschließen:

»Wir blicken in ein unermeßlich großes, noch ganz unbekanntes Land. Wir sehen einen ganz klaren Weg vorgezeichnet, die zahlreichen Rätsel, die das Eiweißproblem noch in sich birgt, zu lösen. Dieser Weg ist unzweifelhaft sehr mühsam. Eine Unsumme von Arbeit und Zeit wird notwendig sein, um auch nur die ersten Grundsteine einer exakten Chemie der komplizierteren Eiweißprodukte zu legen; Stufe um Stufe muß erklommen werden, jahrelange Arbeit, ein gewaltiges Maß an Geduld und Ausdauer werden notwendig sein, um dem ersehnten Ziele auch nur nahe zu kommen.«

Nun, an Geduld und Ausdauer hat es — dies lehrt die Kulturgeschichte — der Menschheit seit den Tagen, da sich die Pyramiden aus dem Wüstensande erhoben haben, niemals gefehlt, wenngleich sie von diesen vortrefflichen Eigenschaften leider nicht stets den würdigsten Gebrauch gemacht hat. So dürfen wir denn auch hoffen, daß es früher oder später gelingen wird, die gewaltige Summe von Kräften verfügbar zu machen, welche noch erforderlich sind, um das Eiweißproblem einem gedeihlichen Abschlusse zuzuführen.

---

[1]) Dakin und Dudley, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 15, p. 263, 271.

VIII. Vorlesung.

Kohlehydrate.

Begriffsbestimmung und Einteilung.

Wenn Sie ein altes Lehrbuch der Tierchemie aus der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts aufschlagen, werden Sie darin lesen, daß die lebende Zelle im wesentlichen aus Eiweiß, Zuckerarten und Fetten zusammengesetzt sei. Heute kommen wir nun freilich, wenn wir das Substrat des Lebens chemisch ergründen wollen, mit diesen Kategorien nicht mehr aus. Ihre vorherrschende Bedeutung haben sie aber noch immer behalten. So erfordert es denn Rang und Würde der Kohlehydrate, daß wir, nachdem wir die Eiweißchemie in ihren wesentlichsten Umrissen kennen gelernt haben, uns dieser Klasse chemischer Substanzen zuwenden, um die Bausteine der tierischen Zelle der Reihe nach kennen zu lernen

Der Begriff der Kohlehydrate ist, wie ich voraussetzen darf, Ihnen von der allgemeinen organischen Chemie her nicht fremd. Die Kohlehydrate sind aldehyd- und ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole, in denen H- und O-Atome in der Relation 2 : 1 enthalten sind, also ebenso wie im Wasser: daher der Name. Ebenso wie für die Eiweißchemie, sind auch für die moderne Neugestaltung der Kohlehydratchemie die Forschungsarbeiten EMIL FISCHERS bahnbrechend geworden.

Man teilt die Kohlehydrate[1]) in Monosacharide, Disacharide und Polysacharide ein, je nachdem 1, 2 oder zahlreiche einfache Zuckerkomplexe in ihrem Molekül enthalten sind. Die Monosacharide unterscheidet man einerseits in Aldosen und Ketosen (je nachdem ob die Aldehydgruppe —COH oder aber die Ketongruppe $\overset{|}{\underset{|}{C}}O$ ihren chemischen Charakter bestimmt), anderseits aber (je nach der Zahl der an ihrem Aufbau beteiligten C-Atome) in Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen usw.

Der physiologisch wichtigste Zucker, die d-Glukose oder der Traubenzucker, ist eine Aldohexose.

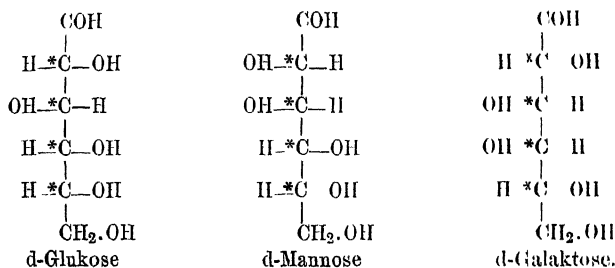
Sterische Konfiguration und optische Aktivität der Aldohexosen

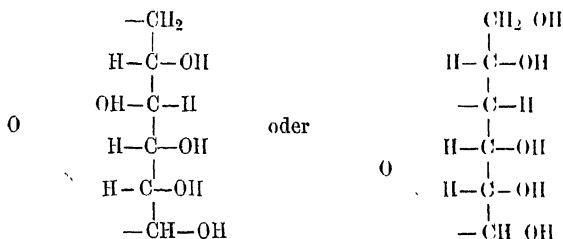
Aldohexosen enthalten 4 assymmetrische C-Atome. Die Zahl der möglichen Isomerieformen beträgt daher $2^4 = 16$, die größtenteils bereits bekannt sind.

Von größter physiologischer Bedeutung sind:

---

1) **Literatur über Kohlehydratchemie:** C. NEUBERG in Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1924, 2. Aufl., Bd. 1, S. 476—541. — G. ZEMPLÉN, Biochem. Handlex. 1914, Bd. 8, S. 1—366. — G. ZEMPLÉN und F. F. NORD, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, I. Teil, Bd. 5, S 207 ff.

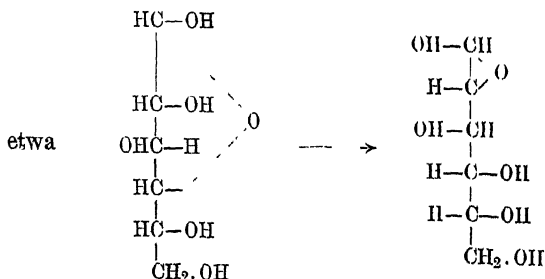
```
      COH              COH               COH
       |                |                 |
   H—*C—OH         OH—*C—H            H—*C—OH
       |                |                 |
  OH—*C—H          OH—*C—H           OH—*C—H
       |                |                 |
   H—*C—OH          H—*C—OH          OH—*C—H
       |                |                 |
   H—*C—OH          H—*C—OH           H—*C—OH
       |                |                 |
     CH2.OH           CH2.OH            CH2.OH
   d-Glukose        d-Mannose        d-Galaktose.
```

Emil Fischer[1]) war geneigt, die alte Aldehydformel der Glukose zugunsten der von Tollens aufgestellten tautomeren Formeln

```
        —CH2                              CH2 OH
          |                                 |
       H—C—OH                           H—C—OH
          |                                 |
      OH—C—H                             —C—H
  O       |           oder                  |
       H—C—OH                           H—C—OH
          |                        O        |
       H—C—OH                           H—C—OH
          |                                 |
        —CH—OH                           —CH OH
```

aufzugeben:

Glukose geht bei Oxydation in Glukonsäure $CH_2(OH).[CH(OH)]_4.COOH$ und Zuckersäure $COOH.[CH(OH)]_4.COOH$ über, Galaktose liefert die (der Zuckersäure isomere) Schleimsäure. Durch Reduktion der Zuckerarten entstehen Alkohole vom Typus des Sorbits $CH_2.OH.[CH(OH)]_4.CH_2.OH$.

Die spezifische Drehung des Traubenzuckers beträgt 52,5°; d. h. bei einer Rohrlänge von 10 cm würde eine Lösung, die in 1 ccm 1 Gramm Zucker enthielte, die Ebene des polarisierten Lichtes bei homogenem gelbem Natriumlichte um 52,5° ablenken.

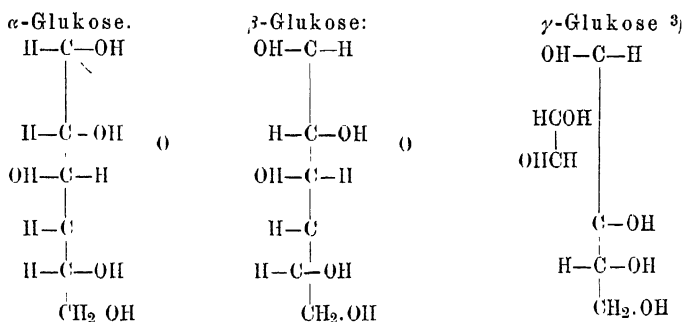
Reaktionsform des Traubenzuckers. Nach neueren Versuchen englischer Forscher weist ganz frisch gelöste Glukose (»α-Glukose«) ein Drehungsvermögen $\alpha_D = 104°$ auf. Schon nach etwa 2 Stunden stellt sie sich auf den gewöhnlichen Endwert von 52° ein. Berührung mit frischer Darmschleimhaut beschleunigt diese Umwandlung in erheblicher Weise. Sie soll angeblich davon herrühren, daß α-Glukose mit ihrem Hydrofuranringe in eine andere Form übergeht, die einen Äthylenoxydring enthält

```
          HC—OH
           |
           |                          OH—CH
           |                             | \
          HC—OH \                      H—C/ O
           |     O                       |
 etwa    OHC—H  /      ——→            OH—CH
           |   /                         |
          HC—                          H—C—OH
           |                             |
          HC—OH                        H—C—OH
           |                             |
          CH2.OH                        CH2.OH
```

[1]) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1912, Bd 45, S. 461.

Daneben soll noch eine linksdrehende, durch ungemein große Reaktionsfähigkeit ausgezeichnete Form existieren[1]).

Gerade im Laufe der letzten Jahre ist die Frage der Reaktionsform der Kohlehydrate[2]) im Zusammenhang mit der Diabetesfrage sehr lebhaft diskutiert worden, und ich werde bei Erörterung des Kohlehydratstoffwechsels noch darauf zurückkommen. Es wird vielfach angenommen, daß der Traubenzucker (»α-Glukose«) zu seiner Verwertung im Organismus der Umwandlung in eine besondere Reaktionsform, »γ-Glukose«, bedarf, die dem Einflusse des Pankreashormons unterliegt. Anderseits geht aus einer Reihe von Angaben hervor, daß die α-Glukose reaktionsfähiger ist als die β-Glukose (Freilich lauten die Angaben verschiedener Autoren diesbezüglich recht widersprechend und wenn dann die Bezeichnungen α-, β-, γ-Glukose überdies für ganz abweichende Dinge gebraucht werden, wird die ohnehin schwierige Sache davon nicht gerade übersichtlicher.)

Also z. B.

α-Glukose.	β-Glukose:	γ-Glukose[3])
H—C—OH	OH—C—H	OH—C—H
H—C—OH O	H—C—OH O	HCOH
OH—C—H	OH—C—H	OHCH
H—C	H—C	C—OH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
CH_2 OH	CH_2.OH	CH_2.OH

WINTER und SMITH fanden kürzlich die Drehung des aus vorsichtig enteiweißtem normalem Blute erhaltenen Zuckers wesentlich geringer als seinem Reduktionsvermögen entsprach. Ließ man jedoch die aus dem Blute erhaltene Zuckerlösung 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen, so stellte sich langsam die für die gewöhnliche d-Glukose sprechende Übereinstimmung zwischen dem Polarisations- und Reduktionswerte wieder her. Diabetikerblut aber hatte genau das entgegengesetzte Verhalten: Es besaß nämlich der gewonnene Blutzucker ein abnorm starkes Drehungsvermögen, das bei tagelangem Stehen die Lösung so lange abnahm, bis wieder eine Übereinstimmung zwischen Polarisation und Reduktion erreicht war.

Reduktionsvermögen und Zuckerbestimmung.

Die Aldehexosen sind vermöge ihrer Aldehydgruppe oder der Fähigkeit, eine solche zu bilden, durch das Vermögen ausgezeichnet, Substanzen, welche leicht Sauerstoff abgeben, zu reduzieren. Derartige Reduktionsreaktionen haben für Nachweis und Bestimmung der Zuckerarten die allergrößte Wichtigkeit erlangt. Bei der altberühmten Trommer-Fehlingschen Probe wird mit blauer Farbe gelöstes Kupferhydroxyd, das in einer mit Natronlauge und Seignettesalz versetzten Kupfersulfatlösung ent-

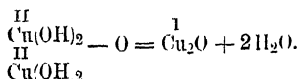
---

1) A. J. HEWETT und J. PRYDE, Biochem. Journ. 1920, Bd 14, British Med. Journ. 1923, S. 590.

2) **Literatur:** Referat von F. LAQUER, Klin. Wochenschr. 1925, Nr 12, S. 560. — WINTER and SMITH, Journ. of Physiol 1924, Vol. 58, p. 327, und frühere Arbeiten.

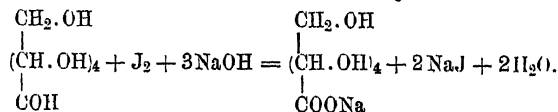
3) Annahme von BLEYER und SCHMIDT.

halten ist, beim Erwärmen entfärbt, und es scheidet sich gelbrotes Kupferoxydul ab.

$$\overset{II}{Cu}(OH)_2 \atop \overset{II}{Cu}(OH)_2 - O = \overset{I}{Cu_2}O + 2H_2O.$$

Bei der Bestimmung nach ALLIHN-PFLÜGER wird die Menge abgeschiedenen Kupferoxyduls in Form von metallischem Kupfer gewichtsanalytisch ermittelt. Bei der Bestimmung nach FEHLING wird die Entfärbung einer Kupfersulfatlösung von bestimmtem Gehalte titrimetrisch ausgewertet. Bei dem Verfahren von PAVY wird die Operation, um eine Wiederoxydation des Kupferoxyduls zu vermeiden, in einer Ammoniakatmosphäre vorgenommen. Bei der Nylanderschen Probe beobachtet man die Reduktion einer alkalischen, Seignettesalz enthaltenden Lösung von Bismutum subnitricum, welche sich bei längerem Kochen unter Abscheidung eines schwarzen Niederschlages vollzieht. Bei der Titration nach KNAPP handelt es sich um Reduktion einer alkalischen Quecksilberzyanidlösung. Bei der Titration nach BANG wird die Zuckerlösung mit einer überschüssigen Kupferlösung von bekanntem Gehalte gekocht. Nach Abscheidung des Kupferoxyduls wird der noch in Lösung befindliche Kupferüberschuß durch Titration mit Hydroxylamin ermittelt.

Dasjenige moderne Reduktionsverfahren, welches wegen seiner Handlichkeit und Genauigkeit sich mit Recht mehr und mehr in den physiologisch-chemischen Laboratorien eingebürgert hat, ist das Zuckerbestimmungsverfahren nach GABRIEL BERTRAND. Die Zuckerlösung wird mit einem Überschuß Fehlingscher Lösung gekocht, das abgeschiedene Kupferoxydul abfiltriert und in einer Lösung von Ferrisulfat in Schwefelsäure gelöst. Dabei wird eine aliquote Menge Ferrisalz zu Ferrosolz reduziert, was an einem Umschlage der rötlich-gelben Färbung in Grün kenntlich ist. Die Menge des gebildeten Ferrosalzes wird durch Titration mit Kaliumpermanganatlösung ermittelt (deren Titer ihrerseits mit Hilfe von Oxalsäure gestellt ist). Das klingt nun alles viel komplizierter als es tatsächlich ist Hat man erst alles dazu Notwendige bequem bei der Hand und ist man auf die Methode einigermaßen eingeübt, so wird man die Vorzüge derselben zu schätzen wissen.

WILLSTÄDTER[1]) hat neuerdings ein Bestimmungsverfahren von Traubenzucker mit Hilfe von Hypojodid als sehr genau, auch mit kleinen Mengen ausführbar und der Kupfermethode überlegen bezeichnet. Dabei wird die Aldehydgruppe quantitativ zu Glukonsäure oxydiert:

$$\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ (CH.OH)_4 \\ | \\ COH \end{matrix} + J_2 + 3NaOH = \begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ (CH.OH)_4 \\ | \\ COONa \end{matrix} + 2NaJ + 2H_2O.$$

Die Titration erfolgt mit Thiosulfat

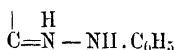
Gärung. Von kolossaler industrieller und kultureller Bedeutung (ob freilich im kulturfördernden Sinne, wollen wir hier lieber nicht weiter erörtern) ist der durch Hefepilze bewirkte Zerfall des Zuckers zu Kohlensäure und Alkohol nach der Gleichung $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$ geworden. Von der physiologischen Bedeutung derselben wird später in einer besonderen Vorlesung die Rede sein.

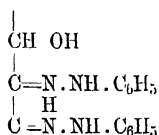
---

1) R. WILLSTÄDTER und G. SCHUDEL.

Osazone.

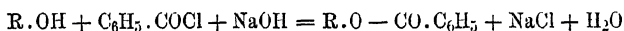
Für die wissenschaftliche Ausgestaltung der Chemie der Zuckerarten ist EMIL FISCHERS Entdeckung der schwerlöslichen, schon kristallisierenden Osazone ausschlaggebend gewesen. Wird eine Zuckerlösung mit salzsaurem Phenylhydrazin C_6H_5 NH.NH_2.HCl unter Zusatz von essigsaurem Natron erwärmt, so kommt es zunächst durch Substitution in der Aldehydgruppe unter Wasseraustritt zur Bildung eines Hydrazons

| H
C=N — NH . C_6H_5

Dann hängt sich aber an das benachbarte Kohlenstoffatom der Zuckerkette noch ein weiterer Phenylhydrazinrest an.

|
CH OH
|
C=N . NH . C_6H_5
| H
C =N . NH . C_6H_5

Derartige Verbindungen sind die Osazone. Da das Wort »Zucker« (infolge Ideenassoziation mit den Rübenzuckerwürfeln auf dem Frühstückstische) meist die Vision von schönen, weißen, harten Kristallen hervorzurufen pflegt, sei daran erinnert, daß erst EMIL FISCHERS Meisterhand mit Hilfe der Osazone unter den heillosen, schwer kristallisierbaren und untrennbaren Zuckersirupen verschiedener Herkunft, welche früher der Schrecken der Chemiker waren, Ordnung geschaffen hat

Benzoylierung

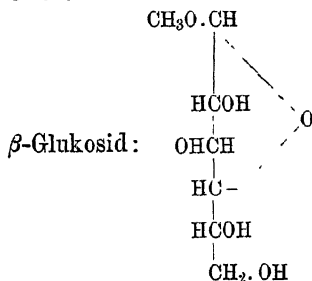
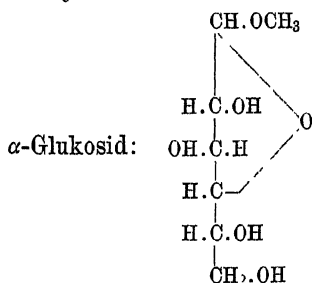
Dort, wo es darauf ankommt, Zuckerarten, die in geringer Menge unter einem großen Haufen anderer Substanzen vergraben sind (z B. in einem eiweißhaltigen Exsudate), zu isolieren, kann die Methode der Benzoylierung unter Umständen gute Dienste leisten Alkoholische Hydroxyle sind befähigt, sich beim Schütteln mit Benzoylchlorid in alkalischer Lösung zu verestern:

$$R.OH + C_6H_5.COCl + NaOH = R.O - CO.C_6H_5 + NaCl + H_2O$$

Dementsprechend kann sich eine Hexose an jedem einzelnen ihrer alkoholischen Hydroxyle, im ganzen also mit 5 Benzoylresten unter Bildung einer in Wasser schwer löslichen Additionsverbindung beladen.

Glukosidbildung.

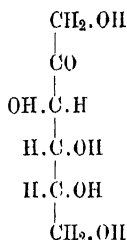
Von großer physiologischer Bedeutung ist die Fähigkeit der Zucker, sich mit anderen Alkoholen zu ätherartigen Verbindungen zu vereinigen, die man als Glukoside bezeichnet. Dieselben leiten sich von tautomeren Nebenformen der Zucker (s. o. die Formel von Tollens) ab So gibt z. B. der Methylalkohol zwei steoisomere Methylglykoside

α-Glukosid:
CH.OCH_3
|
H.C.OH
|
OH.C.H　　O
|
H.C—
|
H.C.OH
|
CH_2.OH

β-Glukosid:
CH_3O.CH
|
HCOH
|
OHCH　　O
|
HC—
|
HCOH
|
CH_2.OH

Die Pflanzenchemie lehrt uns eine ungeheure Anzahl von Substanzen dieser Art kennen.

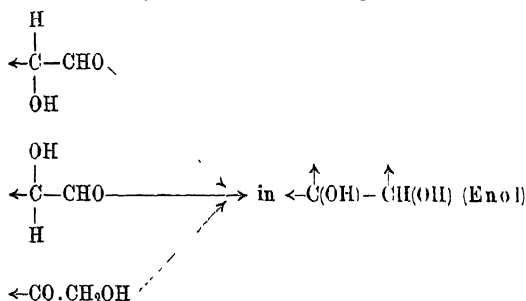
Aldoketosen.

Als Typus der Aldoketosen kann die Lävulose

```
     CH2.OH
     |
     CO
     |
OH.C.H
     |
  H.C.OH
     |
  H.C.OH
     |
     CH2.OH
```

gelten. Dieselbe reduziert weniger stark als die Galaktose, ist gärungsfähig und gibt die Reaktion von SELIWANOFF Bildung eines roten Farbstoffes beim Kochen mit resorzinhaltiger Salzsäure, die angeblich auf dem Auftreten von Oxymethylfurfurol beruht.

Umlagerung von Hexosen durch Alkalieinwirkung.

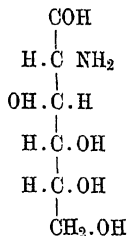
Kleine Mengen von Alkalien bringen (nach LOBRY DE BRUYN und VAN EKENSTEIN) eine sehr eigentümliche Umlagerung der Zuckerarten zustande[1]). So können in der Hexosereihe d-Glukose, d-Mannose und d-Fruktose ineinander übergehen. Diese Umbildung wird durch Hydroxylionen zuwege gebracht. Man findet, einerlei, von welchem der drei Zucker man ausgehen mag, nach einiger Zeit in alkalischer Lösung alle drei Zucker nebeneinander. Eine einfache Erklärung hiefür haben A. WOHL und C. NEUBERG durch Aufstellung einer Enolform gegeben

```
  H
  |
←C—CHO
  |
  OH

  OH
  |
←C—CHO ————————→ in ←C(OH)—CH(OH) (Enol)
  |
  H

←CO.CH2OH
```

Dies Enol kann dann wiederum in alle drei Zuckerarten übergehen.

Bei längerer Einwirkung stärkerer Alkalien werden die Zuckerarten weitgehend verändert. Dabei wird viel Milchsäure gebildet, Glyzerinaldehyd, Dioxyzeton, Methylglyoxal und bei Gegenwart von Ammoniak auch Imidazol können als Zwischenprodukte auftreten. Doch soll von allen diesen physiologisch hochbedeutsamen Dingen erst im Zusammenhange mit dem Kohlehydrat-Stoffwechsel die Rede sein.

Glukosamin.

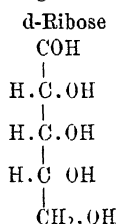
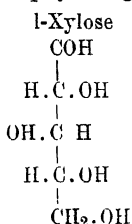
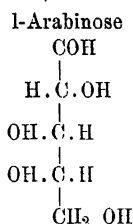
Eine physiologisch sehr bedeutsame Substanz ist das Glukosamin,

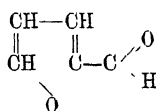
```
     COH
     |
  H.C NH2
     |
OH.C.H
     |
  H.C.OH
     |
  H.C.OH
     |
     CH2.OH
```

[1]) Vgl. C. NEUBERG, Oppenheimers Handb. II. Aufl., 1924, Bd. 1, S. 493.

welches der d-Glukose in seiner sterischen Konfiguration nahesteht und sich von dieser durch Austausch eines Hydroxyls gegen den Ammoniakrest unterscheidet. Das Glukosamin, welches als Spaltungsprodukte vieler Eiweißkörper (sowie des Chitins) in Erscheinung tritt und welches insbesondere in muzinartigen Substanzen in größerer Menge enthalten ist, gibt ein schön kristallisierendes Chlorhydrat, ist jedoch im freien Zustande eine labile Verbindung, welche beim Erwärmen in alkalischer Lösung einer schnellen Zersetzung unter Bildung dunkelgefärbter Produkte anheimfällt. In bezug auf sein Reduktionsvermögen und viele andere Eigenschaften stimmt es mit der Glukose überein. Bei Einwirkung salpetriger Säure geht es nicht etwa, wie man erwarten könnte, in Glukose über, vielmehr in ein anscheinend zyklisches Produkt, die Chitose.

Pentosen.

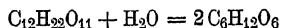
Unter den Zuckerarten, deren Molekül sich aus nur fünf Kohlenstoffatomen aufbaut, sind deren drei physiologisch wichtig:

l-Arabinose	l-Xylose	d-Ribose
COH	COH	COH
H.C.OH	H.C.OH	H.C.OH
OH.C.H	OH.C.H	H.C.OH
OH.C.H	H.C.OH	H.C.OH
CH_2.OH	CH_2.OH	CH_2.OH

Die Pentosen bilden als Bestandteile pflanzlicher Nukleinsäuren wichtige Bausteine der Zellkerne. Sie sind ferner als Bauelemente der »Pentosane« am Aufbau der Pflanzen sehr wesentlich beteiligt. Beim Erhitzen von Pentosanen mit starken Mineralsäuren entsteht Furfurol (= Furanaldehyd)

```
CH—CH
||   ||   O
CH   C—C<
 \        H
  O
```

Die Pentosen geben zahlreiche Farbenreaktionen (die meist als Furfurolreaktionen gedeutet werden). Beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure entstehen Substanzen, die mit Phlorogluzin und Orzin rote Färbungen geben. Man hat auf die letzteren auch ein spektrophotometrisches Bestimmungsverfahren gegründet[1]).

Disacharide

Von den Disachariden, Doppelzuckern, welche unter dem Einflusse hydrolytischer Agentien in zwei Hexosemoleküle zerfallen, sind der Rohrzucker, die Maltose und der Milchzucker von besonderer physiologischer Wichtigkeit. Der Zerfall derselben erfolgt nach der Gleichung

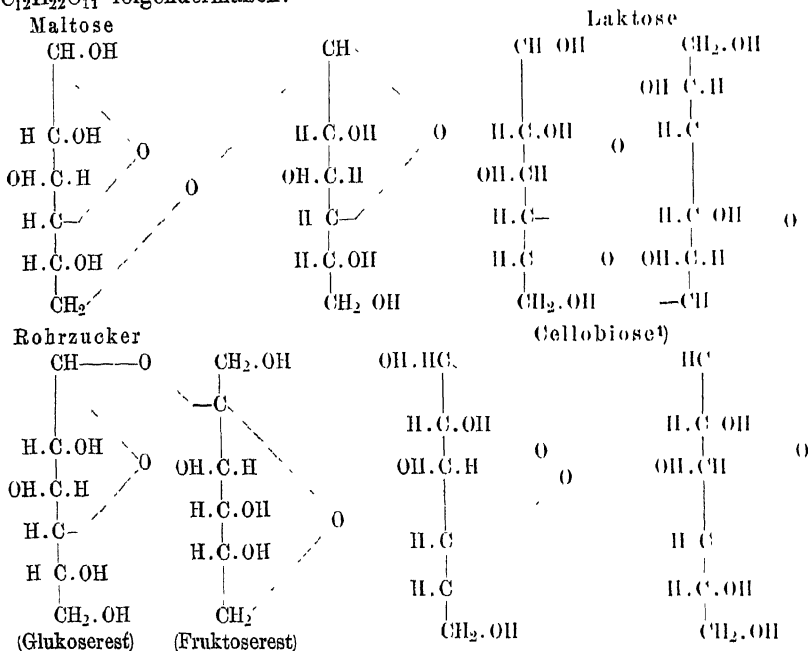
$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2\,C_6H_{12}O_6$$

und zwar:

Rohrzucker + H_2O = Glukose + Fruktose
Maltose + H_2O = Glukose + Glukose
Milchzucker + H_2O = Glukose + Galaktose
Zellobiose + H_2O = Glukose + Glukose.

Der Rohrzucker, dem eine freie Aldehydgruppe fehlt, reduziert nicht. Erst beim langdauernden Sieden der Fehlingschen Lösung tritt, vermutlich infolge von Spaltung, Reduktion ein. Er vergärt zwar mit Hefe, jedoch nicht direkt, sondern erst nach Spaltung durch ein in der Hefe enthaltenes

[1]) G. Scheffr (Labor. von Hári, Budapest), Biochem Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 94.

Ferment (Invertin). Dagegen enthält die Maltose (ebenso wie die Laktose), wenn auch anscheinend keine freie Aldehydgruppe, so doch eine Konfiguration, die leicht in eine Aldehydgruppe übergehen kann; sie reduziert direkt und ist leicht der Gärung zugänglich.

Auf Grund der modernen Forschungsergebnisse formuliert C. NEUBERG (a. a. O.) das Bild der vier physiologisch bedeutsamsten Disacharide $C_{12}H_{22}O_{11}$ folgendermaßen:

Polysacharide. Wir haben uns jetzt noch mit den Polysachariden[2]) zu befassen. Es sind dies hochmolekulare Verbindungen von der Zusammensetzung $(C_6H_{10}O_5)_x$, welche bei der Hydrolyse zu einfachen Zuckern zerfallen. Die mit dem großen Molekulargewicht zusammenhängende mangelnde Diffusibilität der Polysacharide befähigt dieselben, ihre Aufgabe als Vorrats- und Gerüstsubstanzen des Tier- und Pflanzenleibes gerecht zu werden. Hier interessiert uns vor allem die Stärke, die Zellulose, und besonders aber das Glykogen. Auch das Chitin (ein polymeres Azetylglukosamin) kann als Polysacharid gelten. Doch soll von diesem erst später gesondert die Rede sein.

Stärke. Was zunächst die als Nährstoff so überaus wichtige Stärke betrifft, entstehen die konzentrisch geschichteten Körner derselben bekanntlich als Assimilationsprodukte chlorophyllhaltiger Pflanzen. Die Stärke bildet ein weißes, in kaltem Wasser unlösliches, in heißem Wasser zu Kleister quellbares Pulver. Stärkekleister ist durch Alkohol fällbar und gibt mit

[1]) Formel nach BERGMANN und SCHOTTE, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1921, Bd. 54, S. 1568.

[2]) **Literatur über Polysacharide (Polyamylosen):** G. ZEMPLÉN, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1912, I. Aufl, Bd 6, S. 1—82. — G. ZEMPLÉN und F. F. NORD, ebenda, 1922, neue Aufl., I. Teil, S. 248—262, 898 ff.

Jod eine schön blaue, beim Erwärmen verschwindende Färbung. Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren, sowie durch die Einwirkung diastatischer Fermente erfährt der Kleister eine hydrolytische Spaltung, wobei zunächst hochmolekulare Produkte (Erythrodextrine, Achroodextrine), sodann Disacharide (Maltose, Isomaltose) auftreten. Schließlich entsteht Glukose.

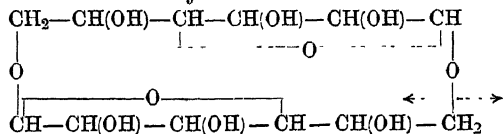
Die Erkenntnis des chemischen Aufbaues der Stärke hat im Laufe des letzten Dezeniums insbesondere Dank den umfassenden Forschungen von PRINGSHEIM[2]) und von KARRER[3]) wesentliche Fortschritte zu verzeichnen.

Nach SAMEČ und seinen Mitarbeitern kann man Stärkelösungen mit Hilfe der Elektrodialyse entmischen, derart, daß der elektronegative gallertige Anteil (»Amylopektin«) in Form einer durchsichtigen Schlammschicht zu Boden sinkt und von der klaren Lösung des nicht gallertartigen Stärkeanteiles (»Amylose«) geschieden wird. Die letztere färbt sich mit Jod rein blau, das Amylopektin dagegen violettrot. Amylose verkleistert nicht, Amylopektin dagegen gibt, mit Wasser erhitzt, Kleisterbildung. Der gallertige Anteil enthält etwas Phosphor (0·17 %) und soll einen Phosphorsäureester darstellen, der beim Erhitzen unter Druck unter Abspaltung der Phosphorsäure in eine homogene Lösung übergeht, die sich mit Jod rotviolett färbt (»Erythroamylose«).

PRINGSHEIM unterscheidet beim Stärkeabbau eine α-Reihe und β-Reihe von Polyamylosen: die α-Polyamylosen färben sich mit Jod blau, die Jodadditionsprodukte kristallisieren in metallglänzenden Nadeln. Die β-Polyamylosen färben sich mit Jod rotbraun und geben braunrote Kristalle. Die α-Amylosen stehen zum wasserlöslichen, die β-Amylosen zum kleisterartigen Stärkeanteil in Beziehung.

Der schrittweise Abbau der Stärke ist erfolgreich in Angriff genommen worden. Im Gegensatze zur Zellulose läßt sich die natürliche Stärke nicht ohne weiteres mit Essigsäureanhydrid oder Eisessig azetylieren. Besser wirken halogenhaltige Azetylierungsgemische. Stärke läßt sich mit Dimethylsulfat bei Gegenwart von Alkali methylieren man erhält so chloroformlösliche Tetramethylstärke.

Durch Abbau der Stärke ist man zu Di-, Tri-, Hexa- und Oktaamylosen gelangt $(C_{12}H_{20}O_{10})_x$. KARRER hält das angenommene hohe Molekulargewicht der Stärke für eine Täuschung; wahrscheinlich sei die Formel $(C_{12}H_{20}O_{10})_2$ oder $(C_{12}H_{20}O_{10})_3$. Die zugrunde liegenden Komplexe seien Diamylosen, die nur lose durch Nebenvalenzen aneinander gereiht sind. Durch Aufspaltung an der durch den gestrichelten Pfeil bezeichneten Stelle soll aus der Diamylose Maltose entstehen.

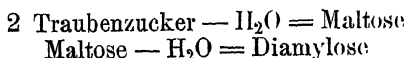
```
CH2—CH(OH)—CH—CH(OH)—CH(OH)—CH
|           |- -   - - -O- - - - - -| |
O                                     O
|‾‾‾‾‾‾‾‾‾‾‾O‾‾‾‾‾‾‾‾‾‾|      <- -  |- - ->
CH—CH(OH)—CH(OH)—CH—CH(OH)—CH2
```

Den diastatischen Fermenten soll eine doppelte Funktion zukommen: einerseits eine depolymerisierende Wirkung, anderseits aber eine Sprengung der Anhydridringe.

[2]) H. PRINGSHEIM, Pflanzliche höhere Kohlehydrate. Oppenheimers Handb 1924, Bd. 1, S. 960 ff. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1924, Bd. 57, S. 581, und zahlreiche frühere Arbeiten

[3]) P. KARRER, Der Aufbau der polymeren Kohlehydrate. Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. 1922, Bd. 20, S. 433.

Im Gegensatz zu KARRER und IRVINE liegt, wie gesagt, PRINGSHEIMS Auffassung die Annahme zugrunde, daß die Elementarkörper des »Amylopektins« und der »Amylose« strukturchemisch verschieden seien.

Falls KARRER recht behält, würde der biologe Aufbau der Stärke zu dem Schema:

$$2 \text{ Traubenzucker} - H_2O = \text{Maltose}$$
$$\text{Maltose} - H_2O = \text{Diamylose}$$

vereinfachen.

Der Begriff der Dextrine erscheint nunmehr verschwimmend. So scheinen z. B. die bei Vergärung von Stärke mit Bacillus macerans auftretenden »kristallisierten Dextrine« SCHARDINGERS aus Triamylosen zu bestehen.

Zellulose. Die Zellulose $(C_6H_{10}O_5)_x$ ist das wichtigste Baumaterial der Zellwände der Pflanzenzellen. Sie ist ein sehr schwer lösliches Material; sie widersteht der Einwirkung verdünnter Säuren und Alkalien und ist nur in Kupferoxydammoniak (dem sogenannten Schweizerschen Reagens) löslich. Die eigentliche Zellulose gibt als Endprodukt der Spaltung, wenn sie mit starker Schwefelsäure erst bei gewöhnlicher Temperatur behandelt, sodann nach Verdunnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, erst ein Disacharid (Zellobiose), schließlich als Endprodukt Glukose.[1])

Andere Zellwandbestandteile, die »Hemizellulosen«, geben dagegen bei der hydrolytischen Spaltung neben Hexosen (Glukose, Galaktose, Mannose), auch Pentosen (Arabinose, Xylose). Ähnlich verhalten sich die Gummiarten.

Manche niedere Tiere (wie manche Schnecken und Krebse) produzieren in ihren Verdauungssäften Fermente, die befähigt sind, Zellulosen hydrolytisch zu spalten.

Bereits im Jahre 1845 überraschte C. SCHMIDT die wissenschaftliche Welt mit der Mitteilung, daß die Hülle der Tunikaten oder Manteltiere[2]) (»Tunizin«) aus einer Art von Zellulose bestehe. Dieser Befund erregte damals um so größeres Aufsehen, als man die Zellulose als ein ausschließliches Charakteristikum der Pflanzenwelt anzusehen pflegte, wie ja überhaupt die Naturforscher während der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts sich gar nicht genug daran tun konnten, chinesische Mauern zwischen den einzelnen Erscheinungsformen zu ziehen und Übergangsformen vielfach noch nicht recht zu beachten und zu würdigen wußten. Tatsächlich verhält sich die Tunikaten-Zellulose so wie die pflanzliche Zellulose. Auch der röntgenspektrographische Vergleich hat die Identität bestätigt[3]). Sie ist durch ihre außerordentlich große Resistenz gegen Alkalilösungen ausgezeichnet. Man kann Aszidienmäntel tagelang der Einwirkung konzentriertester heißer Natronlauge aussetzen, ohne daß die dabei glashell gewordenen Gebilde irgendwie ihre Form verändern oder auch nur eine Zacke oder Spitze einbüßen würden. Bei gemäßigter Einwirkung von Salpetersäure entsteht eine bröckelige Masse, die beim Erhitzen lebhaft verpufft (Nitrozellulose), sich leicht in Alkohol und Äther löst und beim Eindunsten eine durchsichtige Haut (Kollodium) hinterläßt. Das Tunizin ist, ebenso wie die Pflanzenzellulose, in Kupferoxyd-

---

[1]) Vgl. C. NEUBERG, Naturwiss. 1923, Bd. 11, S. 657.

[2]) **Literatur über die Zellulose der Tunikaten:** O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Physiologie der niederen Tiere. Jena, G. Fischer 1903, S. 467—471.

[3]) R. O. HERZOG und H. W. GONELL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 141, S. 63.

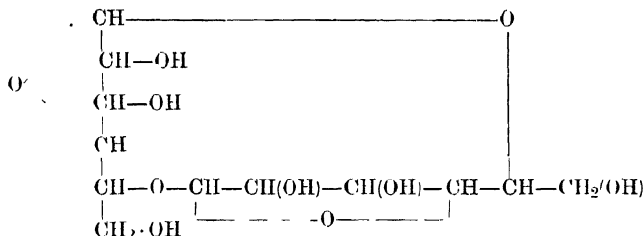
ammoniak löslich. Jod färbt Tunizin bei Gegenwart von Schwefelsäure oder von Chlorzink blau. Von Verdauungsfermenten höherer Tiere wird es nicht angegriffen.

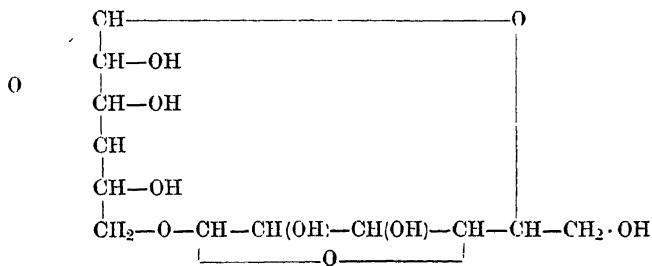
Was nun die Konstitutionserforschung der pflanzlichen Zellulose betrifft, hat auch diese, insbesondere dank den Bemühungen KARRERS (a. a. O.) und PRINGSHEIMS (a. a. O.) wesentliche Fortschritte aufzuweisen.

Die Zellulose ist zu 100% aus Glukoseresten zusammengesetzt und zu mindestens 50—60% aus Zellobiose. Sie enthält jedem Zuckermoleküle entsprechend 3 freie (durch Azetylierung und Methylierung nachweisbare) Hydroxyle. Läßt man jedoch auf Zellulose Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure einwirken, so gelangt man zur Oktacetylzellulose nach SKRAUP.

Zur Zertrümmerung des resistenten Zellulosemoleküles hat man sich der Hydrolyse mit konzentrierten Mineralsäuren, der Azetolyse mit Essigsäureanhydrid, der Spaltung mit absoluten Halogenwasserstoffsäuren in ätherischer Verdünnung — auch wohl des Abbaues mit Azetylchlorid und Azetylbromid[1]) — bedient.

PRINGSHEIM schreibt dem Zellulose-Elementarkörper die Formel

```
      CH——————————————————————————O
      |                           |
      CH—OH                       |
 O    |                           |
      CH—OH                       |
      |                           |
      CH                          |
      |                           |
      CH—O—CH—CH(OH)—CH(OH)—CH—CH—CH2(OH)
      |    |                 |
      CH2·OH ———————O—————————
```

KARRER seinem »Zellosan« (das bei seiner Spaltung Zellobiose liefert) die Formel

```
       CH————————————————————————————O
       |                             |
       CH—OH                         |
 O     |                             |
       CH—OH                         |
       |                             |
       CH                            |
       |                             |
       CH—OH                         |
       |                             |
       CH2—O—CH—CH(OH)—CH(OH)—CH—CH—CH2·OH
             |                  |
             ————————O———————————
```

IRVINE wiederum spricht ein Anhydro-Trisacharid als den Grundkörper der Zellulose an. HIBBERT[2]) teilt dem einfachen Zellulosekern die Beschaffenheit

```
CH————CH(OH)—O
|            |
|——————O—————|
|            |
CH(OH)—CH(OH)—CH
```

---

[1]) K. HESS (Kaiser-Wilh.-Inst. f. Chemie), Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1921, Bd. 54, S. 1067; Zeitschr. f. Elektrochemie. 1920, Bd. 26.

[2]) H. HIBBERT (Yale Univ.), Journ. of Ind. Chem. 1921, Bd. 13, S. 256; Rones Ber. Bd. 18, S 27.

zu. Der hervorragende französische Biochemiker GABRIEL BERTRAND hat bei der Azetolyse der Zellulose ein neues Trisacharid »Prozellose« gewonnen, angeblich:

Ich will Sie mit diesen komplizierten Dingen nicht weiter ermüden, um so weniger, als die definitive Aufklärung des Aufbaues der Zellulose sicherlich nur mehr eine Frage kurzer Zeit sein kann.

Inulin. Manche Pflanzen enthalten als Reservestoff, an Stelle der Stärke, das Inulin (so die Wurzeln von Inula Helenium, die Knollen von Dahlien und Helianthusarten). Eine Lösung des Inulins ist linksdrehend; sie wird von Jod nicht blau, sondern nur gelb gefärbt und gibt bei der Hydrolyse, als alleiniges Endprodukt d-Fruktose.

Nach PRINGSHEIM [1]) besteht das Inulin aus einer dreifach polymerisierten Anhydrotrifruktose, also aus 9 Fruktoseresten. Durch Azetylierung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid wurde ein in organischen Lösungsmitteln lösliches Triazetat erhalten. Beim vorsichtigen Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und Eisessig wurde das Azetat einer Trifruktose gewonnen, welches als kristallisiertes Kondensationsprodukt mit Benzylphenylhydrazin gefaßt werden konnte.

Glykogen. Physiologisch außerordentlich bedeutungsvoll ist das Glykogen, welches als das Reservekohlehydrat des tierischen Stoffwechsels etwa jene Rolle spielt, wie die Stärke im Haushalte der Pflanze und daher mit allen Fragen des Kohlehydratstoffwechsels im allerengsten Zusammenhange steht.

Das Glykogen bildet ein weißes, amorphes Pulver, das in Wasser zu einer opaleszenten Flüssigkeit löslich ist. Die Lösung ist rechtsdrehend, durch Alkohol sowie durch Sättigung mit Ammonsulfat fällbar und gibt mit Jod eine rotbraune Färbung. Durch Kochen mit verdünnten Säuren, sowie durch Einwirkung diastatischer Fermente ist es leicht unter Bildung von Dextrinen, Maltose und Glukose spaltbar.

Für die Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels war die Möglichkeit, den in den Organen angehäuften Glykogenvorrat in exakter Weise ermitteln zu können, von ausschlaggebender Wichtigkeit. Es war daher eine Leistung von bleibendem Werte, daß EDUARD PFLÜGER einige der letzten Jahre seines Wirkens dem Probleme der quantitativen Glykogenbestimmung gewidmet und seine phänomenale Arbeitskraft sowie seinen durchdringenden kritischen Scharfblick in den Dienst desselben gestellt hat. Es dürfte den Epigonen nicht leicht werden, die PFLÜGERsche Methode, welche darauf beruht, daß man die Organe mit sehr konzentrierter Kalilauge verflüssigt und das Glykogen durch Alkohol aus der Lösung niederschlägt, sodann durch Hydrolyse verzuckert und den Zucker schließlich als solchen bestimmt) durch eine bessere zu ersetzen [2]). Die-

---

[1]) H. PRINGSHEIM, Ber d. deutsch. chem. Ges. 1912, Nr. 5.

[2]) **Literatur über die quantitative Bestimmung des Glykogens:** E. SALKOWSKI, Biochem. Zeitschr. 1903, Bd. 1, S 337 K. GRUBE, Handb d. Biochem. 1910, Bd. 2, S. 159—166; vgl. auch W. GREBE, Pflügers Arch. 1908, Bd. 121, S. 602. B. SCHÖNDORFF, P. JUNKERSDORF und G. FRANKE, ebenda 1909, Bd. 126, S. 578, 582; Bd. 127, S. 277.

selbe ist neuerdings[1]) nur insoweit ausgestaltet worden, als das Glykogen nach erfolgter Aufschließung mit Ätzkali nicht ausgefällt, sondern direkt bei einem Salzsäuregehalte von 2 % hydrolysiert wird. Nach Enteiweißung mit Quecksilberazetat wird das Reduktionsvermögen ermittelt

Die chemische Erforschung des Glykogens rückt nur langsam vom Flecke. Es ist zwar Frau GATIN-GRUZEWSKA[2]) in PFLÜGERS Laboratorium anscheinend einmal gelungen, das Glykogen in Form winziger prismatischer Kriställchen zu gewinnen; und zwar geschah dies in der Art, daß man eine schwache Glykogenlösung bis zur beginnenden Trübung mit Alkohol versetzte, den Niederschlag durch Wasserzusatz wieder in Lösung brachte und die Lösung im Eisschranke stehen ließ. Doch hat man seitdem wenig mehr davon gehört. Das Molekulargewicht des Glykogens ist sicherlich außerordentlich groß. ZDENKO SKRAUP hat (gemeinsam mit E. v. KNAFFL-LENZ) sich bemüht, dasselbe festzustellen, indem er Glykogen mit salzsäuregesättigtem Essigsäureanhydrid behandelte. Man gelangt so bei Polysachariden zu Chlorazetylprodukten, deren Chlorgehalt einen Rückschluß auf das Molekulargewicht der ersteren gestattet; beim Glykogen gelangt man so zu einer Zahl von etwa 24000. Doch soll angeblich das Molekül in Wirklichkeit noch größer sein[3]). Die bekannte Opaleszenz der Glykogenlösungen ruhrt, wie RAHLMANN u. a. beobachtet haben, von ultramikroskopischen suspendierten Teilchen her, welche sich zu Granulis von größeren Dimensionen vereinigen können und das physikalisch-chemische Verhalten der Lösungen bestimmen[4]). Daß unter diesen Umständen von kryoskopischen Bestimmungen schwerlich viel zu erwarten ist, liegt auf der Hand[5]).

Daß eine kolloide Substanz, wie das Glykogen, die selbst wieder in einem anderen kolloiden Substrate, dem Zellprotoplasma verteilt ist, oft ein atypisches Verhalten zeigt, ist leicht verstandlich. So kann z. B. der mikrochemische Glykogennachweis mit Hilfe von Jodjodkalium (z. B. im Froscheierstocke) Schwierigkeiten bereiten, trotzdem reichlich Glykogen vorhanden ist; derselbe gelingt jedoch alsbald, wenn der Verband zwischen Glykogen und Gewebe durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen dieses letzteren gelockert wird[6]). Offenbar handelt es sich dabei durchwegs um Dinge aus der physikalisch-chemischen Erscheinungssphäre; fur die Annahme einer chemischen Bindung des Glykogens innerhalb der Organe liegt vorderhand gar kein Anhaltspunkt vor[7]). Auch konnte sich R. TÜRKEL (entgegen den Angaben von SEEGEN u. a.) nicht davon überzeugen, daß von Glykogen, vergärbarem Zucker und von Eiweiß befreite Leberextrakte noch irgendwie namhafte Mengen einer durch Alkohol fällbaren, bei der Hydrolyse Zucker abspaltenden Substanz enthalten[8]).

---

[1]) K. SATO (Sendai), Tohoku Med. Journ 1923, Bd. 4, S. 265

[2]) Z. GATIN-GRUZEWSKA, Pflügers Arch. 1904, Bd. 102, S. 569.

[3]) Zd. H. SKRAUP, Monatsh. f. Chem. 1905, Bd. 26, S. 1415. E. v. KNAFFL-LENZ (Chem. Inst. Graz), Zeitschr. f. physiol Chem. 1905. Bd. 46, S. 293.

[4]) Vgl. Z. GATIN-GRUZEWSKA und W. BILTZ, Pflügers Arch. 1904, Bd. 105, S. 115. F. BOTTAZZI und G. D'ERRICO (Neapel), ebenda 1906, Bd. 115, S. 359.

[5]) **Literatur über die Chemie des Glykogens:** C NEUBERG und B. REWALD, Biochem. Handlexikon. 1911, Bd. 2, S. 255—264.

[6]) M. BLEIBTREU, K. KATO, Pflügers Arch. 1909, Bd. 127, S. 118, 125.

[7]) H. LOESCHKE (Labor. Pflüger), Pflügers Arch. 1904, Bd. 102, S. 592.

[8]) R. TÜRKEL, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 9, S. 89; vgl. dort die **Literatur.**

Das Glykogen läßt sich, ähnlich wie Stärke, mit Hilfe von Dimethylsulfat methylieren und gibt Additionsprodukte mit Natriumhydroxyd. »Der Gedanke ist nicht von der Hand zu weisen,« meint KARRER (a. a. O.), »daß auch beim Glykogen (analog wie bei dem Amylopektin) kleinste Beimengungen von Abbauprodukten, Aschenbestandteilen u. dgl. das von der Stärke verschiedene Verhalten gegen Jod und Wasser bedingen, und Stärke und Glykogen im übrigen identisch sind. Dieser Auffassung kommt, meiner Meinung nach, heute die größte Wahrscheinlichkeit zu. Sie hat für den physiologisch Denkenden etwas Gewinnendes und Anziehendes, weil durch sie die Reservestoffbildung in Tier und Pflanze auf denselben Weg gewiesen wird.«

Der hier gegebene kurze Überblick uber die Chemie der physiologisch bedeutsamsten stickstofffreien Kohlehydrate mag vorderhand genugen. Wir werden ja im Laufe dieser Vorlesungen noch reichlich Gelegenheit haben, uns mit vielen Einzelheiten der Kohlehydratchemie abzugeben.

IX. Vorlesung.

Die einfachen Fette und Phosphatide.

Einfache Fette.

Einfache Fette. Allgemeine Charakteristik der Fette

Nächst den Eiweißkörpern und Kohlehydraten gehören die Fette[1] zu den wichtigsten Bestandteilen des tierischen Organismus.

Jede Zelle enthält Fette. Die größten Anhäufungen desselben finden sich aber im subkutanen und intramuskulären Fettgewebe, im Fettgewebe der Bauchhöhle sowie im Knochenmarke.

Die echten neutralen Fette bestehen aus Triglyzeriden dreier hohen Fettsäuren: der Stearinsäure $C_{17}H_{35}.COOH$, der Palmitinsäure $C_{15}H_{31}.COOH$ sowie der ungesättigten Ölsäure $C_{17}H_{33}.COOH$, d. h. sie leiten sich vom Glyzerin

$$\begin{array}{l} CH_2-OH \\ | \\ CH-OH \\ | \\ CH_2-OH \end{array}$$

durch Ersatz der 3 alkoholischen Radikale durch die Reste dieser Fettsäuren ab. So hat z. B. das Tripalmitin die Zusammensetzung

$$\begin{array}{l} CH_2-O-C_{16}H_{31}O_2 \\ | \\ CH-O-C_{16}H_{31}O_2 \\ | \\ CH_2-O-C_{16}H_{31}O_2 \end{array}$$

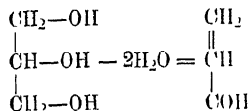
Manche Fette enthalten daneben auch Glyzeride anderer normalen Fettsäuren, und zwar kommen dabei einerseits nichtflüchtige Fettsäuren, wie die Laurinsäure (C_{12}), Myristinsäure (C_{14}) und Arachinsäure (C_{20}), andererseits flüchtige Fettsäuren, wie die Buttersäure (C_4), Kapronsäure (C_6), Kaprilsäure (C_8) und Kaprinsäure (C_{10}) in Betracht.

Für die Konsistenz der Fette ist die Natur der sie aufbauenden Fettsäuren maßgebend. Jene Fette, welche vorwiegend die feste Stearinsäure oder Palmitinsäure enthalten, sind fest, wie der Rinder- oder Hammeltalg; jene Fette dagegen, welche relativ große Mengen der bei gewöhnlicher Temperatur flüssigen Ölsäure enthalten, sind halbfest, wie das Gänsefett, oder flüssig, wie der Lebertran. Der Schmelzpunkt des reinen Tristearins beträgt 91°, derjenige des Tripalmitins 65°, des Trioleins dagegen minus 5°. Das Menschenfett besteht zu 67—85 % aus Triolein.

Die Neutralfette sind in reinem Zustande farb-, geruch- und geschmacklos. Sie sind unlöslich in Wasser, auf dem sie in geschmolzenem Zustande schwimmen, leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol u. dgl., schwerer löslich in Alkohol. Bei Gegenwart von etwas Seife (s. unten) geben sie mit Wasser haltbare Emulsionen. Sie verbrennen mit leuchtender und

[1] **Literatur über Chemie der Fette:** A. Jolles, Chemie der Fette 1912, 2 Aufl., K. J. Trübner. — A. Grün, Fette und Wachse. Biochem Handlexikon 1914, Bd. 8, S. 367—406. — E. Eichwald, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 73—103. — A. Böhmer (Münster) Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, I. Teil, Bd. 6, S. 301—568.

rußender Flamme. Beim Erhitzen mit wasserentziehenden Mitteln (z. B. Kaliumbisulfat) wandelt sich das Glyzerin in Akrolein (Akrylsäurealdehyd) um

$$\begin{array}{l} CH_2{-}OH \\ | \\ CH{-}OH \\ | \\ CH_2{-}OH \end{array} - 2H_2O = \begin{array}{l} CH_2 \\ \| \\ CH \\ | \\ COH \end{array}$$

welches sich durch seinen unangenehm beißenden Geruch verrät.

Das Ranzigwerden der Fette bei längerer Aufbewahrung unter Luftzutritt beruht auf einem Zerfall derselben in Glyzerin und freie Fettsäuren und weitere Oxydation dieser letzteren zu flüchtigen, unangenehm riechenden Produkten.

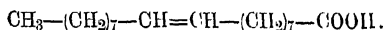
Verseifung der Fette.

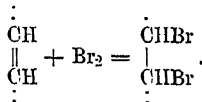
Der Zerfall der Fette zu Glyzerin und hohen Fettsäuren pflegt man als Verseifung zu bezeichnen; dieselbe kann durch die Einwirkung von überhitztem Wasserdampf, von Säuren und Alkalien, sowie auch durch fettspaltende Fermente (die sogenannten »Lipasen«) bewirkt werden. Erfolgt die Verseifung durch Alkalien, so entstehen die Alkalisalze der hohen Fettsäuren, die Seifen. Bei der industriellen Gewinnung dieser letzteren verseift man die naturlich vorkommenden Fette durch Kochen mit Kali- oder Natronlauge. Die Kaliseifen sind weich (Schmierseifen), die Natronseifen dagegen hart (Kernseifen). Die letzteren werden aus der heißen Verseifungsflüssigkeit durch einen Überschuß von Kochsalz »ausgesalzen«. Durch Verseifung der Fette mit Bleioxyd entstehen die »Bleipflaster«.

Die Seifen sind in Wasser leicht löslich; ihre Lösungen sind durch Schwermetallsalze sowie durch Salze der alkalischen Erden fällbar. Kalkreiches Wasser (»hartes Wasser«) gibt mit Seifen keinen Schaum, vielmehr eine flockige Abscheidung der Kalksalze der Fettsäuren und ist zum Waschen wenig geeignet. Das Bleioleat ist durch seine Löslichkeit in Äther ausgezeichnet, welcher Umstand zur Trennung der Ölsäure von der Palmitin- und Stearinsäure verwertet werden kann.

Hohe Fettsauren.

Was nun die hohen Fettsäuren betrifft, sind dieselben in Wasser unlösliche, in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol u. dgl. lösliche Substanzen. Die Stearinsäure kristallisiert aus Alkohol in schönen glänzenden Blättchen, die Palmitinsäure in Nadelbüscheln. Ein völlig abweichendes Verhalten zeigt die Ölsäure, welche sich von der Stearinsäure durch ein Minus von 2H in ihrem Molekül unterscheidet

$$CH_3{-}(CH_2)_7{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH.$$

Dieselbe stellt eine ölige, farb- und geruchlose Flüssigkeit dar, welche bei etwa 14° kristallinisch erstarrt. Sie verrät ihren ungesättigten Charakter durch das Vermögen, Halogen zu addieren:

$$\begin{array}{l} \vdots \\ CH \\ \| \\ CH \\ \vdots \end{array} + Br_2 = \begin{array}{l} \vdots \\ CHBr \\ | \\ CHBr \\ \vdots \end{array}.$$

Wird eine alkoholische Ölsäurelösung mit Jodtinktur bis zur Braunfärbung versetzt, so entfärbt sich dieselbe bei Zusatz einer (katalytisch wirksamen) alkoholischen Sublimatlösung. In ähnlicher Weise wie Halogene vermag die Ölsäure auch Wasserstoff zu addieren und in Stearinsäure überzugehen. Diese Umwandlung vollzieht sich unter gewissen Bedingungen unter der

katalysierenden Wirkung kolloidalen Platins, Palladiums oder Nickels und findet zum Zwecke der »Härtung« der Fette neuerdings ausgedehnte industrielle Verwertung (s. unten). Für die Ölsäure charakteristisch ist ferner eine schöne Farbenreaktion, die rotviolette Färbung, welche sie mit konzentrierter Schwefelsäure bei Gegenwart von etwas Rohrzucker gibt. Durch Einwirkung salpetriger Säure wird die Ölsäure in die ihr isomere feste Elaidinsäure umgewandelt.

Atypische Fette.

Außer den typischen Neutralfetten sind zahlreiche Fette atypischer Art im Tier- und Pflanzenreich verbreitet. Einige Beispiele mögen vorderhand hier genügen.

So scheint die im Dorschleberöl vorkommende Gadoleinsäure $C_{20}H_{38}O_2$ der Ölsäure homolog zu sein.

Im Pflanzenreiche sind Säuren der Reihe $C_nH_{2n-4}O_2$ verbreitet. Hierher gehört die Linolsäure $C_{18}H_{32}O_2$. Ihr isomer ist ein wichtiger Bestandteil des Hirnfettes, die Kephalinsäure.

Manche Fette enthalten Mono- und Dioxyfettsäuren, z. B. die Rizinolsäure $C_{17}H_{32}(OH)\cdot COOH$. Das Rizinusöl enthält auch Dioxystearinsäure $C_{17}H_{33}(OH)_2\cdot COOH$.

Beim Pottwal findet sich in einer großen Vertiefung der Schädelhöhle eine ölige Flussigkeit, welche beim Erstarren das »Walrat« liefert. Dieses besteht seiner Hauptmenge nach aus einem Ester der Palmitinsäure mit dem Cetylalkohol, dem normalen Alkohol mit 16 Kohlenstoffen $CH_3(CH_2)_{14}.CH_2\cdot OH$.

Hauptbestandteile des Bienenwachses sind die Cerotinsäure $C_{26}H_{52}O_2$ sowie das Myrizin, d. i. der Palmitinsäureester des Myrizylalkohols $C_{30}H_{61}\cdot OH$.

In den Fettsubstanzen des Tierreiches sind bisher folgende hohe Fettsäuren bzw. die zugehörigen Alkohole angetroffen worden: C_{16} (Palmitinsäure), C_{18} (Stearinsäure, Oleinsäure, Kephalinsäure), C_{20} (Arachinsäure, Gadoleinsäure), C_{24} (Lignocerinsäure, Kerasinsäure aus Gehirn, Karnaubasäure aus Nieren), C_{26} (Cerotinsäure im Bienenwachs); C_{30} (Myricinsäure, Koccerilsäure im Cochenillewachs). Fraglich sind Säuren und Alkohole mit C_{33} und C_{34} aus dem Wachse von Blattläusen, Hummeln und Cochenilleläusen [1]).

Im Wollfette hat man die Lanocerinsäure $C_{29}H_{57}(OH)_2COOH$ aufgefunden [2]).

Reiche Vielgestaltigkeit des Naturgeschehens tritt uns also, wie überall, auch hier entgegen, und einem fleißigen Analytiker winkt auf diesem Gebiete noch eine reiche Ernte.

Analyse der Fette.

Es kommt mir nicht in den Sinn, Sie mit Einzelheiten der Fettanalyse [3]), die fast eine Wissenschaft für sich geworden ist, zu behelligen. Es gehört jedoch zur biochemischen Bildung, wenigstens einen Einblick in die Prinzipien zu besitzen, auf die sich die Fettanalyse gründet.

Die Elementaranalyse kann uns hier nur wenig helfen. Verschwinden doch etwa 2 H-Atome, welche den physikalischen und chemischen Charakter eines Fettes völlig umändern, bei der Analyse fast vollkommen in dem großen Atomhaufen. Hier muß man nach ganz anderen Gesichtspunkten vorgehen.

Will man ein Fett analytisch charakterisieren, so ermittelt man zunächst die Säurezahl. Die natürlichen Fette sind meist nicht streng neutral, sondern enthalten neben den neutralen Triglyzeriden auch noch freie Fettsäuren in größerer oder geringerer Menge. Der Säuregehalt gibt nun an, wieviel Milligramme KOH ein Gramm Fett zur Neutralisation erfordert. Sie wird durch Titration einer abgewogenen Fettmenge in alkohol-ätherischer Lösung mit alkoholischer n/10 KOH unter Anwendung

---

[1]) Vgl. Näheres diesbezüglich bei O. v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere, Abschnitt »Das Wachs«, S. 404—418, Jena 1903, Verl. G. Fischer.

[2]) Darmstädter und Lifschütz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1896, Bd. 29.

[3]) R. Benedict, Analyse der Fette und Wachsarten. Berl. Verl. J. Springer.

von Phenolphthalein als Indikator ermittelt. 1 g Menschenfett erfordert in der Regel nicht mehr als 0,002 KOH; das bedeutet also eine Säurezahl um 2 herum.

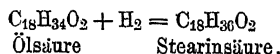
Weit mehr Alkali wird natürlich erforderlich sein, wenn man die hohen Fettsäuren durch Verseifung aus ihrem Verbande mit dem Glyzerin losreißt. Die Verseifungszahl eines Fettes gibt nun an, wieviel Milligramme KOH erforderlich sind, um die durch Verseifung abspaltbaren Fettsäuren aus einem Gramm Fett zu neutralisieren. Die gewöhnlichen Fettsäuren erfordern etwa 0,2 g KOH; die Verseifungszahlen sind also in der Größenordnung um 200 herum.

Die Reichert-Meißelsche Zahl ist eine Maßzahl für den Gehalt eines Fettes an niederen flüchtigen Fettsäuren (wie Buttersäure, Kapronsäure), welche übergehen, wenn man ein Fett verseift, dann ansäuert und mit überhitztem Wasserdampf destilliert. Butter gibt beispielsweise 20 bis 30mal mehr flüchtige Fettsäuren als Schweinefett.

Die Azetylzahl gibt ein Maß für die (in Form von Alkoholen oder Oxysäuren) in einem Fett enthaltenen Hydroxylgruppen, insofern dieselben Essigsäureanhydrid unter gewissen Bedingungen zu binden vermögen.

Praktisch sehr wichtig ist endlich die Hüblsche Jodzahl, nach ihrem Erfinder, einem österreichischen Artillerieoffizier, benannt. Dieselbe ist eine Maßzahl für das Halogenadditionsvermögen, demnach für den Gehalt eines Fettes an ungesättigten Fettsäuren. Die alkoholische Lösung des abgewogenen Fettes wird mit einer Jodlösung von bekanntem Gehalt im Überschusse versetzt, die Reaktion durch einen katalytisch wirksamen Zusatz alkoholischer Sublimatlösung in Gang gebracht und schließlich nach einiger Zeit der noch vorhandene Jodüberschuß mit Thiosulfatlösung zurücktitriert. Man erfährt so, wieviel Prozent Jod das Fett zu addieren vermag. Reines Triolein hat die Jodzahl 86, d. h. 1 g Triolein vermag 0,86 g Jod zu binden. Für Rinderfett beträgt die Jodzahl nur etwa 40, für Gänsefett aber 70.

Fetthärtung. Zu einer außerordentlich großen industriellen Bedeutung ist neuerdings der Vorgang der Fetthärtung gelangt. Derselbe beruht auf der Tatsache, daß man an die doppelten Bindungen flüssiger Fettsäuren mit der Beihilfe gewisser metallischer Katalysatoren gasförmigen Wasserstoff anzulagern und die flüssige ungesättigte Fettsäure so in eleganter Weise in die entsprechende gesättigte, feste Fettsäure überführen kann: z. B.

$$\underset{\text{Ölsäure}}{C_{18}H_{34}O_2} + H_2 = \underset{\text{Stearinsäure.}}{C_{18}H_{36}O_2}$$

Da nun feste Fette insbesondere für die Bereitung von Kerzen und Seifen und auch für Ernährungszwecke viel wertvoller sind als die in der Natur vorkommenden flüssigen Öle, war die praktische Lösung der Fetthärtungsfrage ein wichtiges Postulat der chemischen Technologie. Die Anlagerung von Wasserstoff an die doppelten Bindungen hoher Fettsäuren mit Hilfe von Platin oder Palladium als Katalysatoren konnte natürlich wegen des enormen Preises dieser Edelmetalle für Zwecke der Industrie nicht in Betracht kommen. Da haben nun Sabatier und Senderens im Jahre 1901 die Brauchbarkeit des Nickels als Katalysator dargetan. Die praktische Verwendung des Nickels zu diesem Zwecke ist aber erst durch die Patente des deutschen Chemikers Normann in die Wege geleitet worden. Statt des Nickels als solchen ist auch sein Oxyd, Karbonat oder Silikat empfohlen worden. Als Material für die Fetthärtung

dienen insbesondere tierische Öle, wie Walfischtran, Heringsöl, Dorschlebertran und Robbentran, aber auch Pflanzenöle, wie Sesamöl, Sojabohnenöl, Baumwollsamenöl und Erdnußöl Den gewaltigen Umfang dieser Industrie mag die Tatsache illustrieren, daß eine einzige deutsche Fabrik 5000 Waggons Fett im Jahre zu härten pflegt.

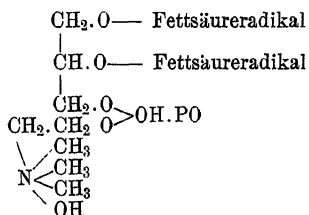
Phosphatide.

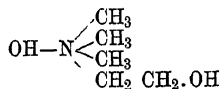
Phosphatide

Neben den einfachen, typisch zusammengesetzten Triglyzeriden spielen jedoch noch zahlreiche komplizierter gebaute *Phosphatide* beim Aufbau der Zellen eine wichtige Rolle Es sind dies fettähnliche Substanzen, an deren Aufbau sich jedoch, neben dem Glyzerin und den hohen Fettsäuren, *Phosphorsäure-Radikale* sowie stickstoffhaltige, *basische Substanzen*, beteiligen. Man pflegt die *Fette* mit den *Phosphatiden*, den stickstoffhaltigen, jedoch phosphorfreien *Zerebrosiden* sowie mit dem *Cholesterin* unter dem Sammelbegriffe der »*Lipoide*« zusammenzufassen. Doch erscheint diese Bezeichnung nur von physikalischen, nicht aber von chemischen Gesichtspunkten aus berechtigt

Als Typus der Phosphatide kann das *Lezithin* gelten. Das Lezithin ist um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von GOBLEY aus Eidotter dargestellt worden. Erst im Laufe der letzten Jahre ist man darauf aufmerksam geworden, daß das Lezithin nichts anderes darstellt als einen »Spezialfall« und daß Phosphatide der verschiedensten Art im Tier- und Pflanzenreiche allgemein verbreitet vorkommen.

Eine kurze Betrachtung des *Lezithins* ist für uns sehr lehrreich Das Lezithin galt seit langer Zeit für eine Verbindung von genau bekannter Konstitution. In allen Lehrbüchern der Chemie findet sich seine Formel

$$\begin{array}{l} CH_2.O\text{—— Fettsäureradikal} \\ \;| \\ CH.O\text{—— Fettsäureradikal} \\ \;| \\ CH_2.O \\ CH_2.CH_2\,O \end{array} \!\!>\! OH.PO \qquad N\!\!\begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ <CH_3 \\ <CH_3 \\ \diagdown OH \end{array}$$

welche die Tatsache zum Ausdruck bringt, daß diese komplizierte Verbindung bei hydrolytischer Spaltung in je ein Molekül *Glyzerin*, *Phosphorsäure*, *Cholin*

$$OH{-}N\!\!\begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ <CH_3 \\ <CH_3 \\ \diagdown CH_2\;CH_2.OH \end{array}$$

und zwei Moleküle einer *hohen Fettsäure* zerfällt.

Lezithin.

Das Lezithin stellt eine wachsähnlich knetbare Masse dar, welche in warmem Alkohol, leichter aber noch in Äther, Chloroform u. dgl. löslich ist. In Wasser quillt es kleisterartig auf und bildet zähe Tropfen, sogenannte »Myelinformen«: schließlich verteilt es sich zu einer kolloidalen Lösung, die von vielen Salzen, insbesondere von den Erdalkalisalzen, gefällt wird. Das Lezithin gibt mit Kadmiumchlorid sowie mit Platinchlorwasserstoffsäure in Alkohol schwerlösliche Doppelverbindungen.

Revidiert man die Literatur der letzten Dezennien, so bemerkt man mit Erstaunen, daß das Lezithin in Wirklichkeit eine recht unvollkommen bekannte Substanz ist[1].

Die Unsicherheit bezieht sich zunächst auf die Fettsäurekomponenten. Die eine der beiden Fettsäuren scheint im allgemeinen Stearinsäure zu sein; für die andere kommen außer der Palmitinsäure und Ölsäure auch Säuren der Linol- und Linolensäurereihe, die in höherem Grade ungesättigt sind, in Betracht[2]. Im Zusammenhange damit steht die Tatsache, daß das Lezithin eine »autoxydable« höchst zersetzliche Verbindung ist.

Viele Handelspräparate sind als Zersetzungsprodukte zu betrachten. Sehr lehrreich sind Beobachtungen[3], denen zufolge Lezithin-Kadmiumchlorid ebenso wie die Platinverbindung trotz der schönen Kristallform beim Umkristallisieren fortwährend Veränderungen erleidet. Es haben ferner einige Beobachter bemerkt, daß man bei der Lezithinspaltung nicht die gesamte berechnete Cholinmenge erhält und daraus den Schluß gezogen, daß die Cholingruppe nicht die einzige stickstoffhaltige Gruppe im Lezithin, die übliche Formel des letzteren also zu verwerfen sei.[4]

Tatsächlich hat man bei der Aufspaltung lezithinartiger Substanzen neben dem Cholin noch eine zweite Base, den Aminoäthylalkohol, aufgefunden[5]. Man hat jedoch inzwischen gelernt, die Substanzen letzterer Art als »Kephaline« von den eigentlichen Lezithinen zu sondern. So ist z. B. die lezithinartige Substanz des Herzmuskels, das »Kuorin«, als ein Gemenge von Kephalin mit anderen Substanzen erkannt worden[6].

Was die Fettsäuren der Lezithine betrifft, hat man neben der Ölsäure und Linolsäure eine stark ungesättigte Säure mit 20 C (»Arachidonsäure«) darin angetroffen[7].

Wird das an sich nicht kristallisationsfähige Lezithin der Einwirkung von Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium unterworfen, so werden seine ungesättigten Fettsäuren abgesättigt und es verwandelt sich in Hydrolezithin, das sich in Form eines Kristallpulvers abscheidet und umkristallisiert werden kann. Bei der Spaltung desselben fand sich neben Palmitin- und Stearinsäure anscheinend auch Myristin-, Laurin- und Kaprinsäure[8].

Hinsichtlich der relativen Stellung der Fettsäureradikale und des phosphorsauren Cholins im Lezithinmolekül ist eine Entscheidung zwischen den beiden hier in Betracht kommenden Formeln

---

[1] **Literatur über Lezithin:** W. Glikin, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 1, S. 137 bis 141. — A. Kanitz, ebenda 1910, Bd. 2, I, S. 237—239. — J. Bang, a. a. O. 1911, S. 27—66.

[2] V. Henriques und C. Hansen, Skand. Arch f. Physiol. 1903, Bd 14, S. 390. — Cousin, Compt. rend. 1903, Bd. 137, S. 68 — A. Erlandsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907, Bd. 51, S. 71.

[3] W. Heubner, Arch. f. exp. Pathol. 1908, Bd. 59. — F. Kinoschita (Chem. Abt. Wien, Physiol Inst.) 1910, Bd 132.

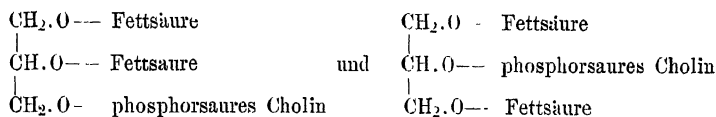
[4] G. Moruzzi (Lab. Thierfelder), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1908, Bd. 55, S. 352. — MacLean (Labor. Thierfelder), ebenda 1908, Bd. 55, S. 360; 1909, Bd. 59, S. 223 und Biochem. Journ. 1909, Bd 4, S. 240.

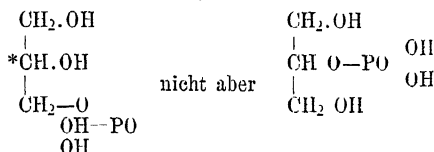
[5] G. Trier (Zürich), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 73; 1912, Bd. 80. — Dorrah und MacArthur, Journ. Amer. Chem Soc. 1916, Bd 38.

[6] P. A. Levene u Mitarb., Journ. of biol Chem. 1919, Vol. 39.

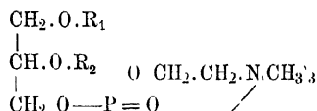
[7] P. A. Levene u. Mitarb, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 51.

[8] C. Paal und H. Oehme, Ber. d deutsch. chem. Ges. 1913, Bd. 46, S. 1297.

$$
\begin{array}{lll}
CH_2.O - \text{Fettsäure} & & CH_2.O - \text{Fettsäure} \\
| & & | \\
CH.O - \text{Fettsäure} & \text{und} & CH.O - \text{phosphorsaures Cholin} \\
| & & | \\
CH_2.O - \text{phosphorsaures Cholin} & & CH_2.O - \text{Fettsäure}
\end{array}
$$

zugunsten der ersteren, assymetrischen Formel gefallen, da man bei Spaltung des Lezithins optisch-aktive Glyzerinphosphorsäure[1]) erhalten hat und nur die Verbindung

$$
\begin{array}{lcl}
CH_2.OH & & CH_2.OH \\
| & & | \quad\quad\quad\quad OH \\
{}^*CH.OH & \text{nicht aber} & CH\ O-PO \\
| & & | \quad\quad\quad\quad OH \\
CH_2-O & & CH_2\ OH \\
\quad OH-PO & & \\
\quad OH & &
\end{array}
$$

ein assymetrisches Kohlenstoffatom enthält[2]).

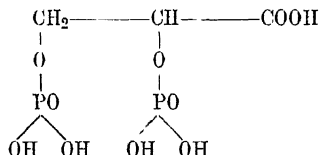
Willstädter[3]) schreibt dem Lezithin neuerdings eine betainartige Formel zu

$$
\begin{array}{l}
CH_2.O.R_1 \\
| \\
CH.O.R_2 \quad O\ CH_2.CH_2.N(CH_3)_3 \\
| \\
CH_2\ O-P=O \\
\quad\quad\quad O
\end{array}
$$

Es sind noch eine ganze Anzahl von Lipoidsubstanzen[4]) beschrieben worden, welche sich in ihren Eigenschaften und der Relation N : P von den Lezithinen und Kephalinen unterscheiden (z B N_2P_1, N_3P_1, N_3P_2)[5]). Alle diese Substanzen, ebenso wie die von Schulze und Winterstein[6]) studierten pflanzlichen Phosphatide sind noch höchst unvollkommen bekannt und bietet die genaue Erforschung derselben ein nicht undankbares Arbeitsfeld. Ich glaube nicht, daß Sie es mir zu danke wußten, wenn ich bei diesem Gegenstande länger verweilen würde.

Andere Phosphatide.

Daß die beschriebenen Verhaltnisse auch in der Methodik der Lezithinbestimmung ein Element der Unsicherheit hineinbringen, liegt auf der Hand Unter

---

1) Nach einer neuen Mitteilung von J. Greenwald (Journ. of biol. Chem. 1925, Bd. 63, S. 339) macht eine Diphosphor-Glyzerinsäure

mehr als ein Drittel der organischen Phosphorsäure des Schweineblutes aus.

2) R. Willstadter und K. Ludecke, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd 37, S. 3753 Vgl. auch Ulpiani, Gazz chim. ital. 1901.

3) Willstädter und Stoll, Unters. ü. d. Assimil. der Kohlensäure, Berlin 1918, S. 224.

4) **Literatur über Phosphatide:** J. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide, 1911, J. F. Bergmann. — E. Winterstein (Zürich), Darstellung von Phosphatiden aus Pflanzen, Abderhaldens Arbeitsmethoden 1925, Bd. 1, Teil 6, S. 129—144. — S. Fränkel, Lipoide, ebenda S. 813—816 und frühere Mitteilungen. — F. N. Schulz, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 212—238.

5) Vgl. diesbezüglich die 1. Aufl. dieses Werkes Bd. 1, S. 172

6) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907, Bd. 52, S. 54; E. Winterstein u. Mitarb, ebenda 1908/09, Bd. 58.

den zahlreichen Methoden sei hier nur das Verfahren der quantitativen Fällung des Lezithins aus ätherischer Lösung durch Azeton unter Zusatz alkoholischer Magnesiumchloridlösung besonders erwähnt.

Lezithin-eiweißverbindungen.

Ähnliche Betrachtungen, wie für die Jekorine, gelten auch für die Lezithin-Eiweißverbindungen, zu denen die »Vitelline«, »Lezithalbumine« u. dgl. gehören. Für die früher so eifrig erörterte Streitfrage, ob es sich hier um »chemische« oder physikalische« Verbindungen handle, wird heute kein übermäßiges Interesse aufzubringen sein; wissen wir doch, daß diese Grenzen bei so komplizierten und ungenügend bekannten Verbindungen, wie es die Eiweißkörper sind, unmöglich scharf gezogen werden können.

Auf die überaus bedeutsame physikalisch-chemische Rolle, welche die Lezithine im Haushalte des Organismus spielen, kann hier nicht eingegangen werden. Es sei diesbezüglich vor allem auf HOBERS prächtiges Buch verwiesen[1].

Cholin.

Verbreitung des Cholins im Organismus.

Wir können das Gebiet der Phosphatide nicht verlassen, ohne ein physiologisch sehr interessantes Zersetzungsprodukt derselben berührt zu haben: das Cholin, welches beim Zerfalle von Lezithin und ähnlich konstituierter Substanzen mit größter Regelmäßigkeit auftritt.

Das Cholin[2], eine Base von der Konstitution $OH\,N{<}\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\\CH_2.CH_2\,OH\end{matrix}$ ist von sirupöser Konsistenz. Es spaltet beim Kochen mit Natronlauge leicht Trimethylamin $N(CH_3)_3$ ein. Seine Lösung ist fällbar durch Phosphorwolframsäure, gibt einen braunen Niederschlag mit Jodjodkalium und Jodwismutkalium und kristallisierbare Doppelverbindungen mit Platin- und Goldchlorid.

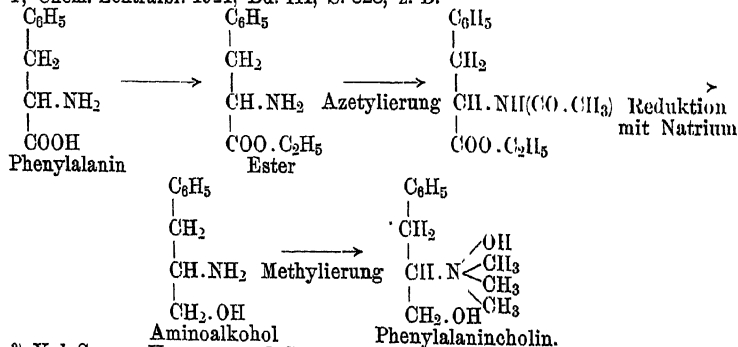
Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die intravenöse Injektion von Auszügen aus manchen frischen Organen eine ausgesprochene Blutdrucksenkung bewirkt[3] Nachdem nun LOHMANN[4] auf das Vorkommen von Cholin in der Nebenniere und auf seinen Antagonismus der blutdruck-

---

[1] Vgl. auch W. BIEDERMANN, Pflügers Arch. 1924, Bd. 202, S. 223. — HOBER, Physikal Chemie der Zelle

[2] Ein in chemischer Hinsicht recht interessanter Versuch um zum Cholin und Derivaten desselben auf synthetischem Wege von den Aminosäuren aus zu gelangen, ist von P. KARRER (Zürich) angegeben worden. Helvetica chim. Acta 1920, Bd. 4; Chem. Zentralbl. 1921, Bd. III, S. 828, z. B.:

$$\underset{\text{Phenylalanin}}{\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2\\|\\CH.NH_2\\|\\COOH\end{matrix}} \longrightarrow \underset{\text{Ester}}{\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2\\|\\CH.NH_2\\|\\COO.C_2H_5\end{matrix}} \xrightarrow{\text{Azetylierung}} \begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2\\|\\CH.NH(CO.CH_3)\\|\\COO.C_2H_5\end{matrix} \ \begin{matrix}\text{Reduktion}\\\text{mit Natrium}\end{matrix} \rightarrow$$

$$\underset{\text{Aminoalkohol}}{\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2\\|\\CH.NH_2\\|\\CH_2.OH\end{matrix}} \xrightarrow{\text{Methylierung}} \underset{\text{Phenylalanincholin.}}{\begin{matrix}C_6H_5\\|\\CH_2\\|\\CH.N{<}\begin{matrix}OH\\CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}\\|\\CH_2.OH\end{matrix}}$$

[3] Vgl. SWALE-VINCENT and SHEEN, Journ. of Physiol. 1903, Vol. 29, p. 242.

[4] A. LOHMANN (Physiol. Inst. Marburg), Pflügers Arch. 1907, Bd. 118, S. 215; 1909, Bd. 128, S. 142.

steigernden Wirkung des Adrenalins gegenüber hingewiesen hatte, ist von meinem Kollegen CARL SCHWARZ[1]) und mir der Nachweis erbracht worden, daß die Blutdrucksenkung, welche nach Injektion von Schilddrüsenextrakten zur Beobachtung gelangt, mit dem Cholin zusammenhängt; Ähnliches wurde gleichzeitig und unabhängig von uns auch von LOHMANN[2]) beobachtet. Wir[3]) haben ferner gezeigt, daß Cholin auch in Darmextrakten vorkommt und daß zum mindesten ein Teil der »Sekretinwirkung«, d. h. des Vermögens von Darmextrakten, bei intravenöser Injektion Pankreassekretion auszulösen, mit ihrem Cholingehalte zusammenhängt.

Das Cholin ist ferner in lymphatischen Organen[4]), im Pankreas, Ovarium, Hoden und der Niere[5]), in der Plazenta[6]), im Fleische[7]), im Gehirne[8]), im Blutserum[9]) und der Galle[10]) gefunden worden. Kurz es ist ein ganz allgemein verbreiteter Organbestandteil.

Verfahren der quantitativen Cholinbestimmung.

Um gewisse Zweifel zu beseitigen, die von verschiedenen Seiten hinsichtlich des Vorkommens des Cholins in Organextrakten geäußert worden waren, habe ich einen japanischen Kollegen, Professor KINOSHITA[11]), veranlaßt, ein Verfahren der quantitativen Cholinbestimmung auszuarbeiten. Dasselbe beruht auf der Lohmannschen Darstellungsmethode, wobei das aus den Geweben extrahierte Cholin mit einem Basenfällungsmittel niedergeschlagen und schließlich als Goldsalz rein dargestellt wird Es wurde aber überdies in der zur Wägung gebrachten Goldverbindung, zur Kontrolle ihrer Reinheit, auch der Gehalt an Methylgruppen nach dem Verfahren von HERZIG und MEYER quantitativ bestimmt Bei der Darstellung der Goldverbindung müssen gewisse Kautelen, wie Lichtabschluß und Trocknung im Vakuum bei niedriger Temperatur, sorgfältig eingehalten werden, um große Verluste zu vermeiden. In den so untersuchten verschiedenen Organen des Rindes fand sich ein Cholingehalt von 0,01—0,03%

Ein elegantes Verfahren, welches selbst die quantitative Bestimmung der minimalen im Blute auftretenden Cholinmengen gestattet, ist von einem englischen Autor[12]) angegeben worden.

50 ccm Blut werden mit Alkohol ausgeschüttelt und filtriert, das Filtrat eingeengt und dialysiert Das auf ein kleines Volumen eingeengte Dialysat wird mit Jodjodkaliumlösung versetzt, wobei Cholinperjodat auskristallisiert. Der Niederschlag wird auf einem Goochtiegel gesammelt, mit Salpetersäure zersetzt, das Jod mit Chloroform ausgeschüttelt und mit $n/_{20}$ Thiosulfat titriert. Zugesetztes Cholin wurde quantitativ wiedergefunden. Im nativen Blute ist überhaupt nie Cholin gefunden worden. Wenn es auftritt, entstammt es offenbar sekundären Zersetzungsvorgängen Es ist dies wohl zu beachten, insofern der die Medizin gegenwärtig durchtobende Hormon-Paroxysmus auch das Cholin, wie wir später hören werden, mit aller Gewalt zu einem »Hormone« stempeln wollte.

---

1) O v. FÜRTH und C SCHWARZ, Verh. d. 25 Kongr. f. innere Med. 1908, S 404 und Pflügers Arch. 1908, Bd. 124, S. 361

2) A. LOHMANN, Sitzungsber. d. Ges z. Bef. der Naturwissenschaften Marburg, 15 Mai 1908

3) O. v. FÜRTH und C. SCHWARZ, Pflügers Arch. 1908, Bd 124, S. 427.

4) C. SCHWARZ und LEDERER, Pflügers Arch. 1908, Bd 124, S. 353.

5) J. GAUTRELET, Compt. rend. 1909, Bd 148, S. 995 und Physiol. Kongreß, Wien 1910

6) R. BÖHM, Arch. f. exper Pathol. 1885, Bd 19, S 87.

7) F. KUTSCHER, Zeitschr. f Untersuch d Nahrungs- und Genußm. 1907, Bd. 11, S. 582.

8) SWALE VINCENT und CRAMER, Journ. of Physiol. 1904, Vol. 30, p. 143.

9) E LETSCHE, Zeitschr f physiol Chem 1907, Bd 53, S. 31.

10) O. JACOBSEN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1873, Bd. 6, S. 1026.

11) T. KINOSHITA (Physiol. Inst Wien), Pflügers Arch. 1910, Bd. 132, S. 607

12) J. J. SMITH (Glasgow), Biochem. Journ. 1923, Bd. 27, S. 41.

Bild der Cholinvergiftung

Bei Untersuchung des Cholins erwies sich dieses als eine sehr differente Substanz. Die Injektion erzeugt schon in geringen Dosen ein charakteristisches Vergiftungsbild: Man beobachtet eine starke Blutdrucksenkung, Ungerinnbarkeit des Blutes, heftige Darmperistaltik, zuweilen Krämpfe, sowie stets eine lebhafte Sekretion von Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Galle und Tränenflüssigkeit. Die Blutdrucksenkung ist durch eine Gefäßerweiterung und eine Blutstauung im Herzen bedingt. Nach vorangegangener Atropinisierung bewirkt das Cholin statt einer Blutdrucksenkung eine Blutdrucksteigerung. Dieselbe ist vielleicht durch eine Lähmung der dilatatorischen Elemente in der Gefäßwand bedingt, wodurch ein konstriktorischer Effekt auf glatte Muskeln in den Vordergrund tritt. Am isolierten Darme oder Uterus entfaltet das Cholin eine physostigminartige Wirkung. Es ist nicht ganz klargestellt, inwieweit ein Teil des Vergiftungsbildes mit der durch die Gefäßerweiterung bedingten Hirnanämie unmittelbar zusammenhängt.

Vasodilatin.

Nun ist aber behauptet worden, daß die beschriebenen Wirkungen, insbesondere auch die Blutdrucksenkung vielleicht doch nicht dem Cholin als solchem, sondern einem Umwandlungsprodukte desselben angehören, das so leicht aus dem Cholin entsteht, daß nur besondere Vorsichtsmaßregeln die Entstehung desselben hintanzuhalten vermögen. Reines Cholin, das frisch umkristallisiert und vor Licht und Luft geschützt worden ist, sollte angeblich stets eine Erhöhung des Blutdruckes bewirken und wenig giftig sein. Es wäre sicherlich sehr naheliegend, das »Vasodilatin« Popielskis, d. h. jenes in Organextrakten enthaltene basische Agens, welches Blutdrucksenkung und Drüsensekretionen auslöst, als Umwandlungsprodukt des Cholins aufzufassen. Es ist daher nicht ohne weiteres verständlich, warum Popielski hervorhebt, das »Vasodilatin« habe mit zersetztem Cholin nichts zu tun, während er anderseits feststellt, daß beim Aufbewahren reinen Cholins eine blutdruckherabsetzende Substanz auftritt. Vielleicht kommen bei Untersuchung der Blutdruckwirkung von Organextrakten allerdings daneben auch Basen einer anderen Klasse in Betracht, wie z. B. das Imidazolyläthylamin (s. o. Vorl. 5), welches in Extrakten der Darmschleimhaut gefunden worden ist [1]).

Cholinderivate.

Hans Horst Meyer erwähnt, daß das Cholin die Magenperistaltik unvergleichlich schwächer steigert, als das (die autonomen Apparate sehr stark erregende) Neurin $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!N\!<\!\begin{matrix} OH \\ CH{=}CH_2 \end{matrix}$, welches z. B. durch Bakterienwirkung daraus hervorgeht und von Lohmann neben dem Cholin in den Nebennieren gefunden worden ist. Meyer meint, das Neurin könne gelegentlich sehr wohl die Ursache einer gesteigerten Lebhaftigkeit der Magendarmbewegungen beziehungsweise eines erhöhten Vagustonus sein.

---

[1]) Die langdauernde Streitfrage zwischen Popielski und seinen Schülern einerseits, zahlreichen Autoren anderseits in bezug auf die blutdruckherabsetzende Wirkung des reinen Cholins, kann gegenwärtig als erledigt gelten (vgl. Näheres bei Fürth, Probleme d. physiol und path. Chem. I, S. 187—188). G. Bayer (Lehrb. d. Organotherapie 1914, S. 434—440) betont, der Nachweis, daß wirklich Imidazolyläthylamin in wirksamer Dosis in den Extrakten vorhanden wäre, sei nicht erbracht. Dagegen enthalten alle Organextrakte genug Cholin, um einen wirksamen Effekt zu erzielen. Auch fand Bayer den Wirkungstypus von Cholin und Organextrakten am überlebenden Darm stets absolut gleich, so daß er nicht umhin kann, zu glauben, die peristaltogene Wirkung der Organextrakte sei wenigstens zum großen Teile auf Cholin zurückzuführen. Vgl. auch L. B. Mendel, F. B. Underhill und Renschaw, Journ. of Pharm. 1912, Vol. 3.

Das Cholin steht dem physiologisch sehr wirksamen, im Fliegenpilze enthaltenen Muskarin $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3{-}N \\ CH_3 \end{matrix}\begin{matrix} OH \\ \\ CH_2.COH \end{matrix}$ nahe. Auch hat uns eine wertvolle Untersuchung von R. HUNT und TAVEAU in Washington gelehrt, daß manche Derivate des Cholins äußerst giftig sind

So gehört das Azetylcholin, welches bereits in Dosen von 0,000,000,01 Gramm pro Kilo Tier einen Abfall des Blutdruckes bewirkt, zu den wirksamsten Substanzen, die wir uberhaupt kennen

Durch Azetylierung und nachherige Prufung am Froschherzen kann tatsächlich $\frac{1}{100,000}$ Milligramm Cholin nachgewiesen werden [1]. Auch mit dieser unglaublich feinen Methode konnte bei zahlreichen pathologischen Vorgängen Cholin weder im Blutserum noch in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden. Dem Versuche, die Epilepsie als eine »Cholinvergiftung« hinzustellen, ist damit jede Grundlage entzogen.

Untersuchungen am Froschgastrocnemius, der von der Aorta aus mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchspult und rhythmisch gereizt wurde, haben ergeben, daß (während eine Adrenalinlösung 1 100000 ohne Effekt blieb) eine Azetylcholinlösung noch in einer Verdunnung 1 50,000,000 einen namhaften Effekt auszuüben vermochte: Es erfolgte prompte Kontraktion und unter der Einwirkung dieser Substanz ausgeführte Einzelzuckungen überhohten die Normalzuckung [2]. Es handelt sich anscheinend um eine Erregung parasympathischer Nervenapparate [3].

Cholin als Hormon der Darmbewegung

Eine sehr interessante und praktisch-medizinisch nicht unwichtige Nutzanwendung hat die peristaltikerregende Wirkung des Cholins neuerdings gefunden. Es sind verschiedene aus Darmextrakten bereitete Präparate in den Handel gebracht worden (Peristaltik-Hormon ZUELZERS, Hormonal, Neohormonal, Motilin u. dgl), welche offenbar dem Cholin oder Umwandlungsprodukten desselben ihre Wirksamkeit verdanken [4]. Dieselben wirken am besten intravenös appliziert; jedoch auch bei intramuskulärer Anwendung. Ihr Gebrauch ist keineswegs ungefährlich; man hat schwere Kollapse, ja sogar Todesfälle bei der Anwendung beobachtet. Es scheint, daß die Gefahr durch Kombination mit intravenösen Suprarenininfusionen vermindert werden kann. Immerhin hat man in verzweifelten Fällen schwerer Darmparalyse, insbesondere beim postoperativen paralytischen Ileus, wo alle anderen Mittel versagten, damit eklatante Heilerfolge erzielt [5].

Alle diese grob empirischen Versuche haben nun durch R. MAGNUS

---

[1] REID HUNT, Journ. of Pharmokol. 1915, Vol. 7.

[2] W. R. HESS, Abstr. Physiol. Kongreß Edinburgh 1923

[3] Die Nikotinkontraktur und die Erregung durch Kaliumsalze scheint in ähnlichem Sinne zu wirken. Atropin und Kurare wirken antagonistisch, Arch. f. exp. Pathol 1921, Bd. 91, S. 842.

[4] Nach BERLIN, Zeitschr. f. Biol S 68, soll das Hormonal neben dem Cholin noch einen zweiten wirksamen Bestandteil (nicht aber Histamin) enthalten.

[5] ZUELZER, DOHRN und MARXER, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Bd. 66 — MÄCHTLE (Mainz), Therap. Monatsh. 1911, Bd 25. — DITTLER und MOHR (Med Klinik Leipzig), Zeitschr f. klin. Med Bd. 75. — MOHR, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Fortschr. d. Med. 1912. — SABATOWSKI, Wiener klin. Wochenschr 1912 — BONDAREF, Münchener med. Wochenschr. 1912. — SCHRICKER, Klin. therap Wochenschr. 1913. — HESSE, Deutsche med Wochenschr 1912. — JURASZ, ebenda. — UHLIG, Med Klinik 1916.

in Utrecht und seine Mitarbeiter eine höchst interessante wissenschaftliche Begründung und Erweiterung erfahren[1]).

Wir können uns heute von der Sache etwa folgendes Bild zurechtlegen:

Das Cholin erregt bereits in physiologisch in Betracht kommenden Mengen den Auerbachschen Plexus; es ist eine der Bedingungen für die Automatie und Rhythmik der Darmbewegungen. Während Pilokarpin und Physostigmin krampfhafte Zustände hervorrufen, bewirkt Cholin eine einfache Steigerung der normalen Bewegungsformen. Für die physiologische Bedeutung des Cholins spricht der Umstand, daß der isolierte überlebende Darm von der Serosaseite her an umgebendes Wasser oder an Salzlösungen eine die Bewegungen des Darmes erregende Substanz abgibt, die allem Anscheine nach größtenteils aus Cholin besteht. Die bei der Katze nach zweistündiger Chloroformnarkose auftretenden schweren Magendarmlähmungen werden durch intravenöse Cholininjektionen behoben; dasselbe gilt für die Darmlähmungen nach einer (durch Injektion von Lugolscher Lösung erzeugte) Peritonitis und nach Laparatomie. Jedoch auch in der medizinischen Praxis hat sich, wie Versuche an der Rhombergschen Klinik in München ergeben haben, das Cholin bei Darmlähmungen nach Operationen und bei Peritonitis, sowie bei chronischen Obstipationen bewährt.

Essigsaures und brenztraubensaures Natron wirken[2]) stark erregend auf den Darm, wahrscheinlich dadurch, daß sie Ester des Cholins bilden, welche viel stärker erregend wirken. Vielleicht beruht die Wirksamkeit der Essigsäure darauf, daß es im Darme zu einer Synthese des Azetylcholins kommt. Von den Cholinestern ist derjenige der Essigsäure 1000mal, der der Benzoesäure nur 2mal, derjenige der Bernsteinsäure aber nur ebenso stark wirksam, wie das Cholin selbst. Dementsprechend ist die Benzoesäure und Bernsteinsäure in bezug auf die Darmmotilität kaum, die Essigsäure dagegen stark wirksam. Wenn das Cholin aber vorher aus dem Darme durch Auswaschen entfernt worden ist, wirkt die Essigsäure nicht mehr[3]). Die bekannte Tatsache, daß es Individuen gibt, die z. B. auf die Aufnahme einer kleinen Menge mit Essigsäure angemachten Salates alsbald, noch bevor von einer mechanischen Darmreizung die Rede sein konnte, mit stürmischer Darmperistaltik reagieren, findet vielleicht so ihre Erklärung.

ntagonismus wischen Cholin und Adrenalin.

Der Umstand, daß das Cholin den Blutdruck herabsetzt, dem Adrenalin sonach entgegengesetzt wirkt, hat manche Autoren auf den Gedanken gebracht, daß ein physiologischer Antagonismus zwischen diesen beiden Substanzen besteht: beide sollten auf dem Wege »innerer Sekretion« in das Blut gelangen und die Aufgabe erfüllen, durch zweckmäßig dosierte Gegenwirkung den Gefäßtonus auf der richtigen Höhe zu erhalten[4]). Dazu muß nun allerdings bemerkt werden, daß zwischen einer solchen Vorstellung und dem bisher erbrachten Nachweise, daß verschiedenen Organen eine blutdruckherabsetzende Substanz, welche dem Cholin nahe steht, durch Extraktionsmittel entzogen werden kann, noch eine ganze Welt von unbewiesenen Annahmen liegt.

---

[1]) R. Magnus mit J. W. le Heux, K. Arai, Ph. Klee, O. Grossmann u. a. Pflügers Arch. 1918, Bd. 173; 1921, Bd. 190; 1922, Bd 193. Tagung der deutsch. physiol. Ges. Hamburg 1923, Ronas Ber Bd. 2, S. 162.

[2]) Nach Neukirch und Rona.

[3]) J. W. le Heux (Labor von R. Magnus, Utrecht), Pflügers Arch. 1921, Bd. 190, S. 280.

[4]) J. Gautrelet, Journ. de Physiol. 1909, Vol. 11, p. 227.

Auch bitte ich Sie, folgendes zu überlegen. Wir kennen zwar die Spaltungsvorgänge bei der Verdauung von Lezithiden nicht genau. Jedenfalls wird dabei aber Cholin in Freiheit gesetzt[1], und es ist nicht ohne weiteres einzusehen, warum diese gegen kochendes Barytwasser resistente Substanz nicht wenigstens teilweise als solche zur Resorption gelangen sollte. Wenn nun aber lezithinreiche Nahrung verdaut wird, so können dabei vermutlich Cholinmengen in das Blut gelangen, die ganz unvergleichlich größer sind als jene Quanten, welche angeblich von den Organen durch »innere Sekretion« geliefert werden, um im physiologischen Widerspiele mit dem Adrenalin den Gefäßtonus zu regulieren. Welche ungeheuere Gefahr für diesen letzteren und damit auch für das Leben des Individuums müßte also z. B. entstehen, wenn ein Mensch eine so lezithinreiche Nahrung, wie es etwa eine Portion »Hirn mit Ei« ist, zu sich genommen hat. Und doch weiß die praktische Erfahrung nichts von derartigen Fährlichkeiten zu berichten.

Ich meine also, daß wir hier, wie überall, gut daran tun werden, unsere physiologischen Theorien so einzurichten, daß dieselben zu den Erfahrungen des täglichen Lebens nicht in direktem Widerspruche stehen.

---

[1] B. SLOWTZOFF, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 7, S. 508.

X. Vorlesung.

Cholesterin.

Verbreitung der Sterine.

Wenn wir uns mit den wichtigsten Bestandteilen der tierischen Zellen bekannt machen wollen, dürfen wir die Sterine nicht vergessen. Dieselben sind schön kristallisierende, aus hydrierten Kohlenstoff-Ringsystemen aufgebaute Substanzen, die, wie man wohl annehmen darf, in allgemeiner Verbreitung in tierischen ebenso wie auch in pflanzlichen Geweben vorkommen. Mit den eigentlichen »Lipoiden«, d. i mit den Fettsubstanzen, mit denen sie biologischerseits vielfach zusammengeworfen werden, haben sie vom rein chemischen Standpunkte aus nicht das mindeste gemein. Sie treten teils im freien Zustande, teils in Form von Fettsäureestern auf.

Ihr wichtigster Vertreter ist das Cholesterin, das sich in besonders reichlichen Mengen im Gehirne, im Eidotter, in der Galle und den Gallenkonkrementen sowie im Sekrete der Talgdrüsen findet.

Eigenschaften des Cholesterins.

Das Cholesterin[1]) $C_{27}H_{46}O$ ist ganz unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, sehr leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol u. dgl. Es ist durch seine hervorragende Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnet und scheidet sich aus wasserhaltigem Alkohol in schönen Täfelchen, aus wasserfreiem Äther in feinen Nadeln ab.

Das Cholesterin gibt eine Anzahl schöner Farbenreaktionen. Läßt man konzentrierte Schwefelsäure, die mit nur wenig Wasser verdünnt ist, auf dasselbe einwirken, so färben sich die Kristalle karminrot und bei weiterem Zusatze von Jodjodkalium violettrot. Die Reaktion von SALKOWSKI[2]) wird in der Weise angestellt, daß man etwas Cholesterin in Chloroform auflöst und die Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure schichtet: Das Chloroform färbt sich blutrot, während die Schwefelsäure grünlich fluoresziert. Nach LIEBERMANN-BURCHHARDT verfährt man schließlich derart, daß man einige Cholesterinkristalle in Chloroform auflöst, dazu einige Tropfen Essigsäureanhydrid hinzufügt, sodann tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure: es tritt erst eine rosenrote, dann eine blaue, schließlich eine grüne Färbung auf.

---

[1]) **Literatur über Cholesterin:** A. WINDAUS, Biochem Handlexikon 1911, Bd. 3, S. 294ff. — A. FODOR, ebenda 1914, Bd. 8, S. 473—493. — A. WINDAUS, Abderhaldens Arbeitsmeth. I. Teil, 1922, Bd 6, S. 169—208. — S. FRÄNKEL, ebenda S. 820—824. — O. DALMER, Oppenheimers Handb. I, 1924, S. 129—136.

[2]) Bei der Modifikation dieser Reaktion nach STRZYKOWSKI wird die Cholesterinlösung (etwa 1 mg Cholesterin in 10 ccm Chloroform enthaltend, mit 2 ccm Wasser und 2 Tropfen Formalin 35% versetzt; man fügt nach und nach 10 ccm konz. H_2SO_4 hinzu. Die Chloroformschicht färbt sich blauviolett, die Schwefelsäure grünrot, dichroisch. Schweizer Rundschau für Medizin 1920, Bd. 20.

Cholesterinbestimmung.

Das Cholesterin ist eine ungesättigte Verbindung. Man erkennt dies daran, daß, wenn man eine Lösung von Cholesterin in Chloroform mit einer ebensolchen Lösung von Brom versetzt, Entfärbung eintritt. Man kann eine Lösung von Cholesterin in Chloroform auch mit Hüblscher Jodlösung (s. o. Vorl. 9 bei Analyse der Fette) titrieren.

WINDAUS[1]) verwertet zum Zwecke der Cholesterinbestimmung die Schwerlöslichkeit einer Verbindung, welche das Digitonin (ein Saponin) mit dem Cholesterin liefert. Da Cholesterinester nicht reagieren, ergibt sich die Möglichkeit, zuerst das freie Cholesterin, sodann aber nach Verseifung der Ester auch das gebundene Cholesterin in Organen zu bestimmen.

Ein kolorimetrisches Bestimmungsverfahren[2]) ist auf die Farbenreaktion gegründet worden, welche das Cholesterin mit Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure liefert.

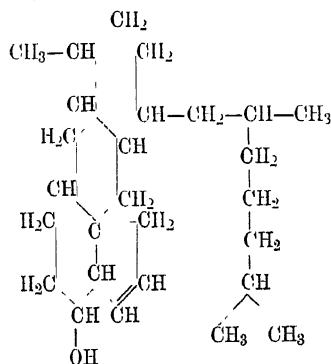
Konstitution des Cholesterins.

Wir gelangen nunmehr zu der ebenso schwierigen wie interessanten Frage der Konstitution des Cholesterins.

Das Cholesterin, welches aus Gallensteinen oder aus Gehirn leicht in großer Ausbeute gewonnen werden kann, schön kristallisiert und vermöge seiner Eigenschaften (— es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther u. dgl. und haltbar —) sich ohne Schwierigkeiten reinigen läßt, macht zunächst sicherlich den Eindruck einer Substanz, die geeignet ist, dem Chemiker so recht Freude zu bereiten. Daß sich hinter dem gewinnenden Äußern bei näherer Bekanntschaft auch minder sympathische Eigenschaften verborgen halten, geht wohl zur Genüge aus dem Umstande hervor, daß, trotzdem sich viele ausgezeichnete Chemiker seit mehr als einem halben Jahrhundert an dieser Substanz abgemüht haben, man sich erst vor kurzer Zeit über seine chemische Stellung klar geworden ist.

Dank einer Reihe neuerer vortrefflicher Untersuchungen, unter denen ich namentlich die mit unermüdlicher Konsequenz durchgeführten Arbeiten von JULIUS MAUTHNER (teilweise gemeinsam mit SUIDA), sowie diejenigen von WINDAUS, DIELS und ABDERHALDEN, NEUBERG, WILLSTÄDTER hervorheben möchte, ist die Cholesterinformel $C_{27}H_{46}O$ von WINDAUS nunmehr zu dem Ausdrucke

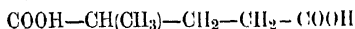
```
                        CH2
        CH3—CH        CH2
              |        |
            CH        CH—CH2—CH—CH3
      H2C     \CH           |
       |       |           CH2
      CH       CH2          |
II2C     C     CH2         CH2
 |       |      |           |
 |      CH      |          CH2
H2C          CH            |
    CH  CH                 CH
    |                     /  \
    OH                  CH3  CH3
```

---

1) A. WINDAUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 65. — A. LAPWORTH, Journ. of Pathol. 1910, Vol. 15. — TH. TAISEN und E. HESS (Lund und Kopenhagen), Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 62.

2) A. GRIGAUT, C. R. Soc. de Biol. 1910, Tome 68; 1911, Tome 71. — W. AUTENRIETH und A. FUNK (Freiburg i. Br.), Münchener Med. Wochenschr. 1913. — LIPSCHÜTZ, Biochem. Zeitschr. Bd. 54.

aufgelöst worden [1]. Dieses Formelbild dürfte zum mindesten der Wahrheit nahe kommen.

Die angenommene Struktur läßt es ohne weiteres verständlich erscheinen, daß bei sehr energischer Oxydation des Cholesterins mit Salpetersäure aus der abgesprengten Seitenkette Bernsteinsäure Methylbernsteinsäure $COOH-CH(CH_3).CH_2.COOH$ und Methylglutarsäure

$$COOH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-COOH$$

entstehen können.

Durch vorsichtige Oxydation der sekundären Alkoholgruppe entsteht

$C_{22}H_{39}$
aus dem Cholesterin CH_2 CH CH
$CH.OH$ H
ein Keton, das Cholestenon

$C_{22}H_{39}$
CH_2 CH CH
CO CH
, durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln das

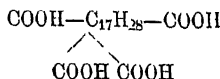
$C_{22}H_{39}$
Cholesterylen CH CH CH
CH CH
, durch Reduktion das Hydrocholesterin

$C_{22}H_{39}$
CH_2 CH CH_2
$CH.OH$ CH_2
und das Cholesten

$C_{22}H_{39}$
CH_2 CH CH
CH_2 CH
und schließlich durch noch energischere Reduktion der »Grenzkohlenwasserstoff«, das

$C_{22}H_{39}$
Cholestan Mauthners, CH_2 CH_2 CH_2
CH_2 CH_2

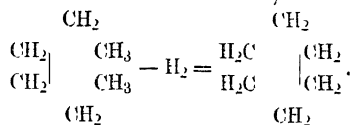
Bei energischer Oxydation wird die verzweigte Seitenkette des Cholesterins angegriffen und sein Ringsystem teilweise gesprengt. Das tiefste bisher erhaltene Abbauprodukt ist eine Tetrakarbonsäure

$$COOH-C_{17}H_{28}-COOH$$
$$COOH \quad COOH$$

Zahl der im Cholestern enthaltenen Ringsysteme.

Es fragt sich nun weiter, wie wir denn überhaupt zu einem Urteile darüber gelangen, wie viele Ringschlüsse wir innerhalb des Cholesterinmoleküles anzunehmen berechtigt sind. Um dieser Frage näher zu treten, werden wir vom »Grenzkohlenwasserstoff«, dem Cholestan $C_{27}H_{48}$ ausgehen und uns klar machen, daß ein Grenzkohlenwasserstoff mit 27 C ohne doppelte Bindungen und ohne einen Ringschluß die Formel $C_{27}H_{56}$ besitzen müßte. Dies würde z. B. für den normalen Kohlenwasser-

[1] A. Windaus und Mitarbeiter, Ber. d deutsch. chem. Ges 1912, Bd. 45; 1919, Bd. 50 und 52; 1920, Bd 53. — Zeitschr. f physiol Chem. 1918, Bd. 101, S. 233; 1918, Bd. 102, S 160; 1920, Bd 109, S. 183; 1921, Bd. 115, S. 257; 1921, Bd. 117, S. 146.

stoff $CH_3.CH_2(CH_2)_{23}CH_2.CH_3$, aber ebensogut auch für jede verzweigte Konfiguration beliebiger Art, z B. $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH.(CH_2)_{21}.CH<\!\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$ gelten. Jeder Ringschluß bedeutet aber ein Minus von 2H, z. B.,

$$\begin{matrix} & CH_2 & \\ CH_2 & & CH_3 \\ CH_2 & & CH_3 \\ & CH_2 & \end{matrix} - H_2 = \begin{matrix} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & CH_2 & \end{matrix}.$$

Zwischen dem Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{56}$ und dem Cholestan $C_{27}H_{48}$ besteht nun aber eine Differenz von 8H: das würde nun 4 Ringschlusse bedeuten.

Frage der doppelten Bindungen

Die Frage wird nun aber durch folgenden Umstand kompliziert Es ist behauptet worden[1], daß das Cholesterin, neben seiner manifesten Doppelbindung, noch eine zweite maskierte Doppelbindung enthalte, welche erst bei Behandlung mit Ozon durch Anlagerung desselben zutage tritt, etwa $\begin{matrix}CH\\ \Vert\\ CH\end{matrix} + O_3 = \begin{matrix}CH-O\\ |\\ CH-O\end{matrix}\!>O$. Wäre dies nun tatsächlich der Fall, so wurden vom obigen Minus von 8H zwei H auf diese maskierte Doppelbindung entfallen und es bliebe im Cholesterinmoleküle nur mehr Platz für ein Dreiringsystem.

Die Frage der maskierten Doppelbindung ist daher für das Problem der Cholesterinkonstitution von großer Wichtigkeit Ich habe sie daher, gemeinsam mit G Felsenreich[2]) einer eingehenden Untersuchung unterzogen, und zwar auf dreierlei Wegen Durch Anlagerung von Wasserstoff, von Halogen und von Ozon Die Wasserstoffanlagerung mit Hilfe von katalytischer Platinwirkung wurde nach dem Verfahren der Hydrierung aromatischer Kerne nach Willstädter und Hall unter Anwendung einer Vorrichtung zur Messung des Wasserstoffverbrauches durchgeführt Es konnte nur die Anlagerung von 2H erzielt werden In bezug auf Halogenanlagerung ergab sich die Tatsache, daß das Dihydrocholesterin zwar noch langsam Brom aufzunehmen vermag, jedoch nur als leicht dissoziable Anlagerung physikalisch-chemischer Art Bei der protrahierten Ozoneinwirkung endlich handelt es sich um sekundäre Veranderungen im Molekül, sei es durch Oxydation, sei es durch Sprengung hydroaromatischer Komplexe Die Existenz einer zweiten doppelten Bindung konnte also in keiner Weise sichergestellt werden Es erscheint daher die Annahme durchaus berechtigt, daß das Cholesterin ein Vierringsystem sei.

Daß es sich um ein kompliziertes Ringsystem handelt, ist schon von Weyl, Mauthner und Suida u a. betont worden. Die zahlreichen schönen Farbenreaktionen[3]) des Cholesterins sprechen sicherlich nicht gegen eine solche Annahme. Eine derselben, die mit Methylfurfurol, ist nach Neuberg und Rauchberger[4]) dem Cholesterin, den Gallensäuren, Terpenen, Kampfern und der Abietinsäure gemeinsam. Auf Grund der wichtigen (von Tschirch und Studer[5]) ausgesprochenen) Tatsache, daß die Harzsäuren der Koniferen fast alle »Cholesterinreaktionen« liefern, also dem

---

[1]) E Molinari und Feneroli, Ber. d. deutsch. chem Ges 1908, Bd 41, S. 2785

[2]) O. v. Furth und G. Felsenreich (Physiol. Inst. Wien), Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69.

[3]) Vgl Glikin, Handb d Biochemie 1909, Bd 1, S. 13—14

[4]) C. Neuberg und D. Rauchberger, Salkowski-Festschrift S. 279; Jahresber. f. Tierchemie 1904, Bd 34, S. 62.

[5]) A. Tschirch und B. Studer, Arch. d Pharm. 1903, Bd 241, S. 523.

Cholesterin anscheinend nahe stehen, hat WINDAUS[1]) seinerzeit der Ansicht Ausdruck gegeben, daß das Cholesterin ein Kohlenwasserstoff sei, der mit der Stammsubstanz der Harzsäuren verwandt ist, nämlich mit einem reduzierten Methylpropylphenanthren

oder Reten. Damit würde das Cholesterin demnach als ein kompliziertes, sich von einem Phenanthren ableitendes Terpen charakterisiert sein, d. i. als Vertreter einer Körperklasse, die im Pflanzenreiche eine gewaltige Rolle spielt, im Tierreiche aber bisher ganz vermißt wurde. (Das Muskon aus Moschus, der Träger des bekannten penetranten Riechstoffes dieses Sekretes, ein Keton $C_{15}H_{28}O$ oder $C_{16}H_{30}O$ bildet vielleicht eine Ausnahme von dieser Regel[2]).)

Die neue Formel von WINDAUS zeigt, daß zwar nicht gerade das Reten hinter dem Cholesterin steckt, aber doch immerhin etwas, das mit ihm verwandt ist. — Wir finden allerdings die in der charakteristischen Parastellung dem aromatischen Kerne angeheftete Seitenkette der Terpene CH_3— ⟨Ring⟩ —$CH(CH_3)CH_3$ durch die kompliziertere, jedoch auch verzweigte Kette

CH_3— ⟨Ring⟩ —CH_2—CH—CH_3
| CH_2
| CH_2
| CH_2
| CH
CH_3 CH_3

ersetzt.

Herkunft des Cholesterins.

Man hat seit langer Zeit auf einen physiologischen und chemischen Zusammenhang zwischen Cholesterin und Cholsäure gefahndet. Neuerdings ist der Beweis für eine nahe Verwandtschaft dieser beiden Substanzen wirklich erbracht worden. Doch soll davon erst später bei Erörterung der Chemie der Galle die Rede sein.

Das im Darme vorkommende Cholesterin stammt teils direkt aus der Nahrung, teils aus der Galle, teils aber auch, wie Versuche an abgebundenen Darmschlingen lehren, aus den Epithelzellen und Sekreten der Darmschleimhaut. Eiweißhaltige Nahrung steigert die Cholesterinausscheidung; ebenso, wie Beobachtungen aus RÖHMANNS Laboratorium lehren[3]), der durch Toluylendiamin bewirkte Blutkörperchenzerfall. Es wäre denkbar, daß das mit der Galle ausgeschiedene Cholesterin zum nicht unerheblichen Teile aus den beständig zugrunde gehenden Blutkörperchen stammt und daß sich der Organismus des Cholesterins, ebenso wie der Gallenfarbstoffe, einfach als Schlacken durch die Galle entledigt. Ein Teil des (direkt aus der Nahrung oder mit der Galle) in den Darm gelangenden Cholesterins scheint aus demselben wieder zu verschwinden,

[1]) A. WINDAUS und STEIN, Ber. d. deutsch. chem Ges. 1904, Bd. 37, S. 3699.
[2]) H. WALBAUM, Journ. f. prakt. Chem. 1906, Bd. 73, S. 488.
[3]) CH. KUSUMIOTO, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 407, 411, 416.

wobei es nicht klargestellt ist, inwieweit es sich dabei um Resorption und inwieweit etwa um bakterielle Zerstorung handelt. Daß Schleimhautepithelien Cholesterin im Sinne NAUNYNS neu zu produzieren vermögen, ist durch die Untersuchungen von ASCHOFF an der Gallenblase unwahrscheinlich geworden. Es scheint vielmehr, daß Epithelzellen die Ester des Cholesterins mit hohen Fettsäuren resorbieren können, dieselben sodann spalten, die Fettsäuren an die Lymphe abgeben, das Cholesterin dagegen zuruckhalten, um sich seiner sodann auf sekretorischem Wege zu entledigen.

Es ergibt sich nunmehr die wichtige Frage, ob der Organismus wirklich imstande sei, Cholesterin neu aufzubauen. Was zunächst das bebrütete Huhnerei betrifft, glaubte ein Autor im Vergleiche zum unbebrüteten Ei eine unbedeutende Zunahme von 1% gefunden zu haben [1]), während andere Autoren dies bestreiten [2]). Dagegen soll beim menschlichen Säugling wirklich eine Cholesterinsynthese stattfinden. bei ausschließlicher Milchnahrung (wobei kein Koprosterin im Darme entsteht, soll die Cholesterinausscheidung 1½—3½mal großer sein als die Aufnahme [2]). Was den erwachsenen Menschen betrifft, haben GARDENER [3]) und seine Mitarbeiter ihre älteren Angaben, denenzufolge die Menge des im Kote auftretenden Cholesterins im allgemeinen nicht größer sei als diejenige, welche mit der Nahrung aufgenommen worden ist, widerrufen, sie glauben jetzt mit verbesserter Technik eine größere Ausfuhr als Einfuhr von Cholesterin gefunden zu haben. Eine Cholesterinneubildung im Organismus von Mäusen glaubte man schon fruher nachgewiesen zu haben [4]) und neuerdings wird dies auch fur cholesterinfrei ernährte Ratten einerseits behauptet [5]), andererseits aber vom Englander LANDER geleugnet

Ich gestehe, daß mich dies alles noch nicht voll davon uberzeugt hat, daß der Organismus eines erwachsenen Individuums Cholesterin wirklich synthetisch aufzubauen vermag. Die Frage ist schwierig und wird dadurch kompliziert, daß ein richtiger Cholesterinkreislauf besteht: das vom Darme aus resorbierte Cholesterin (— als Lösungsmittel desselben dürfte die Galle eine große Rolle spielen —) wird teilweise von der Leber mit der Galle ausgeschieden und sodann vom Darme von neuem aufgenommen.

Sicherlich ist das Cholesterin eine den zerstörenden Kraften des Stoffwechsels gegenüber sehr resistente Substanz. Bei Hungerhunden, die ein Drittel ihres Gewichtes und ihr ganzes Fett eingebüßt haben, stimmt der Gesamtcholesteringehalt fast genau mit demjenigen der Kontrolltiere überein. Es findet demnach im Hunger trotz umfangreichster Einschmelzung der Gewebe kein Abbau des Cholesterins statt [6]). Während die Relation $\frac{\text{Cholesterin}}{\text{hohe Fettsäuren}}$ im Hunger sich stark zugunsten des Chole-

---

[1]) S J. THANNHAUSER und H. SCHOBER, Zeitschr. f. physiol Chem 1923, Bd 127, S. 278

[2]) J. L. GAMBLE and D B KENNETH, Journ of biol. Chem. 1920, Vol 42 — H. BEUMER, Zeitschr. f. exp Med. 1923, Bd 35, S. 328.

[3]) J. A GARDENER und Mitarbeiter, Proc. roy Soc. London, 1908—1913, Vol. 80 bis 87. — J A. GARDENER und F. W. FOX, ebenda 1922, Bd 92, S. 388.

[4]) P. DEZANI (Pharm. Inst. Turin), Arch. d. farmakol. 1914, Vol. 17. — Giornale Accad. med Torina 1914.

[5]) KNUDSEN und RANDLES (Albane), Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. 1924; Journ. of biol Chem. Vol. 63, p XXXI.

[6]) H. BEUMER (Königsberg), Deutsche med. Wochenschr. 1924, Bd. 51, S. 230.

sterins ändert, erfährt die Relation $\frac{\text{Cholesterin}}{\text{Phosphatide}}$ keine Verschiebung[1]). Nach Cholesterinfütterung nimmt namentlich der Gehalt daran in Leber und Nebenniere zu.

Die Phytosterine der Pflanzen gehen im tierischen Organismus in Cholesterin über. ABDERHALDEN[2]) ist der Meinung, wahrscheinlich sei das Nahrungscholesterin die einzige Quelle des Cholesterins im Organismus. »Zu bedenken ist vor allem,« so sagt er, »daß bisher kein Beweis vorliegt, daß der tierische Organismus der Ringbildung fähig ist«. Wir werden in der Stoffwechsellehre noch Gelegenheit haben, uns ausführlich mit dem Probleme der »Zyklopoiese« zu beschäftigen Wenn wir dem tierischen Organismus nicht einmal die Fähigkeit zubilligen, einen einfachen Benzol- oder Phenolring, geschweige denn den Doppelring des Indols aus eigener Kraft zu schmieden, so geht es sozusagen gegen das Gefühl, ihm die Kunstschlosserarbeit des Aufbaues eines komplizierten Cholesterinmoleküls zuzumuten Freilich lassen sich derartige Fragen nicht durch Gefuhle, vielmehr nur durch Experimente entscheiden. Immerhin möchte ich die Frage als eine noch offene kennzeichnen »Tatsächlich gewinnt die Annahme mehr und mehr an Wahrscheinlichkeit,« so sagte ich bei anderer Gelegenheit[3]), »daß wir sowohl in der Cholsäure, als im Cholesterin Terpenderivate vor uns haben, also Abkommlinge einer Körperklasse, die im Pflanzenreiche eine gewaltige Rolle spielt, im Tierreiche aber bisher ganz vermißt worden ist Wir können uns aber wohl vorstellen, daß die zerstörenden Kräfte des tierischen Stoffwechsels an dem festgefügten Bau dieser Substanzen zuschanden werden, deren komplizierte Ringsysteme einander gegenseitig verfestigen, etwa so wie die Strebebögen und Pfeiler des Daches einer gotischen Kathedrale einander gegenseitig festhalten und verfestigen. Es ist schließlich auch nicht unverständlich, wenn der Organismus derartige Substanzen, die er weder zu zerstören, noch wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser durch den Harn zu eliminieren vermag, um sie loszuwerden, schließlich auf dem Wege der Galle in den Darm und dann per vias naturales nach außen befördert. — Mit der Auffassung, daß Cholsäure und Cholesterin vermutlich im Grunde genommen gar nicht tierische, sondern pflanzliche Produkte seien, scheint auf den ersten Blick der Umstand in Widerspruch zu stehen, daß auch die unbedingten Fleischfresser unter den Wirbeltieren derartige Substanzen mit der Galle ausscheiden. Wie kommt, falls jene Deutung richtig ist, zum Beispiel ein Löwe dazu, Pflanzenstoffe mit seiner Galle auszuscheiden? Verschmäht er doch sein Leben lang jede Pflanzennahrung. Ein auf der Weide grasfressender Löwe ist ein unmöglicher Gedanke und, soviel ich wenigstens weiß, würde jeder Löwe, der etwas auf sich hält, es als eine persönliche Beleidigung auffassen, selbst wenn man ihm die feinsten Gemüse vorsetzen würde. Dieser Widerspruch ist aber nur ein scheinbarer: Beachten Sie doch, daß derselbe Löwe, welcher sich vom Grünzeug mit Abscheu abwendet, dafür die schnellfüssige Antilope mit um so besserem Appetite verspeist. Da die Antilope aber all ihr Leben lang von Grünzeug gelebt

---

[1]) MORITA (Labor. Kakiuchi, Tokyo), Tokyo Journ. of Biochem. 1924, Vol. 4, p. 73, 107.

[2]) E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. Physiol. Chem. 5. Aufl. 1923, S. 302, siehe dort die Literatur.

[3]) O. FÜRTH, Wiener med. Wochenschr. 1922, Nr. 38/39.

hat, kommt auch der Löwe, wenn auch auf indirektem Wege, in bezug auf die Pflanzenstoffe durchaus nicht zu kurz «

Man muß sich aber auch wiederum vor der Vorstellung hüten, als wenn das Cholesterin eine im Organismus ganz unzerstörbare Substanz wäre Gallenfistelhunde, die längere Zeit cholesterinfrei gefüttert worden waren und dann eine cholesterinreiche Nahrung (Hirn, Eier) erhielten, schieden nicht etwa die Gesamtmenge des verfutterten Cholesterins in der Galle aus, sondern nur einen minimalen Bruchteil desselben (statt 5—6 g nur 1—2 mg). Auch war die Menge der gallensauren Salze nur um ein geringes vermehrt[1]).

Einfluß des Cholesterins auf das Wachstum.

Man hat beobachtet, daß Ratten die mit rein synthetischer cholesterinfreier Nahrung (Kasein, Rohrzucker, Schweinefett, Salze) ernährt wurden, nicht weiter wuchsen. Anscheinend trat bei ihnen weder ein Gewinn noch ein Verlust an Cholesterin ein. Bei Zugabe von 20 ccm Milch täglich nahmen sie innerhalb eines Monats um 60% an Körpergewicht zu. Möglicherweise kann dabei neben den »Vitaminen« auch das Cholesterin der Milch wirksam gewesen sein. Das sind noch ganz ungeklärte Dinge[2]). Angeblich soll Cholesterinfütterung bei wachsenden Tieren vermehrten Fettansatz bewirken[3]). Bei Mäusen soll Cholesterinfutterung Verminderung des Wachstums zur Folge haben[4]). Bei Ratten, die cholesterinfrei gefuttert worden sind, ist dagegen nach Zugabe von Cholesterin zur Nahrung eine Steigerung des Wachstums und der Fruchtbarkeit vermerkt worden[5]).

Sicherlich bietet das Studium des Cholesterins nicht nur ein physiologisches, sondern auch ein erhebliches pathologisches Interesse.

Cholesterinämie

Der Cholesteringehalt des Blutes unterliegt physiologischen und pathologischen Schwankungen. Hypercholesterinämie ist insbesondere bei Fettsucht, Diabetes, schweren Lebererkrankungen (nicht aber bei katarrhalischer Gelbsucht) frischer Arteriosklerose, vor allem aber in der Gravidität beobachtet worden. Es scheint sich in letzterem Falle um eine Art Stauung infolge verminderter Cholesterinausscheidung mit der Galle zu handeln. Zum mindestens wird nach dem Geburtsakte reichlich Cholesterin mit der Galle ausgeschüttet. Auch bei Brightscher Krankheit mit starker Verfettung der Niere (weniger bei chronischer Schrumpfniere) ist Hypercholesterinämie beobachtet worden. Hypocholesterinämie, also eine Cholesterinverarmung des Blutes ist z. B. bei Kachexien der verschiedensten Art im Zusammenhange mit schweren Infektionskrankheiten, Tumoren und dem Greisenalter beobachtet worden[6]).

Rätselhaft sind die Xanthome, geschwulstartige Neubildungen, die aus großen Cholesterinablagerungen bestehen und mit Cholesterinanhäufungen im Blute zusammenzuhängen scheinen[7]), ferner die Xanthelasmen.

---

1) D'Amato, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd 69.
2) P. E Lander, Biochem. Journ. 1916, Vol. 9.
3) L Wacker und W. Hueltz. Arch f. exp Path S 74.
4) T B Robertson, Journ of biol. Chem. 1916, Vol 25.
5) Knudsen and Randles, Proc. Americ. Soc. Biol. Chem. 1924; Journ. of biol. Chem. Vol 63, p. XXXI
6) Bacmeister und Henes (Med. Klin. Freiburg), Deutsche med Wochenschr 1913. — Henes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913 — Burger und Beumer (Städt. Krkhs. Charlottenburg), Berl. klin. Wochenschr. 1913. — Klinkert (Groningen), ebenda 1913. — Weltmann. Wiener klin Wochenschr. 1913. — J. Bang, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 91. — W. Stepp, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 29; Betr. Verteilung des Cholesterins zwischen Blutkörperchen und Plasma: M. Richter-Quittner und W. Falta. Wiener Arch. f. klin. Med. 1920.
7) F. Pinkus und L. Pick, Deutsche med. Wochenschr. 1908.

Nach CHVOSTEK[1]) handelt es sich bei letzteren um eine schubweise auftretende Ablagerung von Cholesterin in zerfallenden Cutiszellen, welche mit einer Cholesterinanreicherung des Blutes zusammenhängt, anderseits aber auch durch Störungen im Bereiche des sympathischen Nervensystems bedingt wird, wie aus der symmetrischen Lokalisation und anderen Umständen hervorgeht.

Beobachtungen aus dem Laboratorium ASCHOFFS haben gelehrt, daß wenn der Organismus von Kaninchen (z. B. durch Zufuhr von Eidotter) mit Cholesterin überschwemmt wird, sich vielfach flüssige Cholesterinkristalle in den Organen finden. Der Organismus wehrt sich gegen diese fremden Eindringlinge in ähnlicher Weise, wie gegen Mikroorganismen und bemüht sich, dieselben durch Phagozytose unschädlich zu machen. Die Cholesterinzellen häufen sich besonders im Magendarmkanal, in der Leber, sowie in der Intima des Herzens und der Aorta an. Schließlich kommt es zu einem massenhaften Untergange cholesterinbeladener Zellen und zu Bindegewebswucherung, insbesondere unter dem Bilde der Leberzirrhose und der Arteriosklerose. Durch die Kombination von Cholesterinzufuhr und Blutdrucksteigerung durch Adrenalin kann bei Kaninchen eine ausgedehnte Gefäßverkalkung erzeugt werden[2])

Cholesterinesterverfettung.

Der sekundären Alkoholgruppe ... CH.OH verdankt das Cholesterin die Fähigkeit, Säureester zu bilden. Namentlich die Ester höherer Fettsäuren, der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure und anscheinend auch der Elaidinsäure, sowie anderer Säuren) sind physiologisch und pathologisch interessant; sie sind beispielsweise im Wollfette (Lanolin), ferner nach HÜRTHLE[3]) im Blutserum, nach SALKOWSKI[4]) in Epidermisschuppen, nach UNNA[5]) im Hautfette enthalten. Auch doppelbrechende Substanzen aus pathologischen Organen gehören hierher. So ist eine kristallisierte, in der »großen weißen« Niere des Menschen auftretende Substanz von PANZER[6]) im Laboratorium ERNST LUDWIGS als Ester des Cholesterins mit einer ungesättigten Fettsäure erkannt worden; auch eine im Xanthomgewebe enthaltene Substanz[7]) ist offenbar hierher zu zählen. Derartige Verbindungen sind übrigens auch in physikalisch-chemischer Hinsicht sehr interessant, insofern sie eine kristallinisch-flüssige Phase zeigen, und O. LEHMANN[8]) hat nicht unrecht, wenn er sich der Erschließung einer »neuen Welt«, nämlich derjenigen der »flüssigen Kristalle« rühmt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß manches Rätsel aus dem Bereiche des Lebendigen in den noch kaum betretenen Gebieten dieser neuen Welt verborgen schlummert und des Entdeckers harrt.

Weiterhin ist in ROHMANNS[9]) Laboratorium gezeigt worden, daß im

---

1) F. CHVOSTEK, Zeitschr. f. klin. Med. 1911, Bd. 73.

2) CHALATOW (Pathol. Inst Freiburg), Zieglers Beitr. 1913, S. 57. — Die anisotrope Verfettung, Jena 1922. — ANITSCHKOW, Deutsche med. Wochenschr. 1914. — ZINSERLING, Zentralbl f. path Anat. 1913.

3) HURTHLE, Zeitschr. f. physiol Chem. 1895, Bd. 21, S. 331, vgl. dort die ältere Literatur.

4) E. SALKOWSKI (Berlin), A. Hirschwald 1916, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23.

5) UNNA und GOLODETZ, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20.

6) TH. PANZER (Med.-chem. Inst. Wien), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S. 519; 1907, Bd. 54, S 239, vgl auch WINDAUS, ebend. 1910, Bd. 65, S 110.

7) J PRINGSHEIM, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 15, S. 52.

8) O. LEHMANN, Die neue Welt der flüssigen Kristalle. Leipzig, Akademische Verlagsanstalt 1911.

9) K. KONDO (Laboratorium ROHMANN, Breslau), Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 238, 243, 252, 427, 437.

Essigätherextrakte der Leber neben freiem Cholesterin eine gewisse Menge von Cholesterinestern vorhanden ist und daß die Leber auch ein Enzym enthält, welches derartige Ester zu spalten vermag. Derartige Befunde sind von WINDAUS[1]) mit seiner Digitoninbestimmungsmethode des Cholesterins durchaus bestätigt worden und man ist berechtigt, anzunehmen, daß die Cholesterinester in der Tat bei der Bildung doppelbrechender Substanzen in verfetteten Geweben eine wichtige Rolle spielen. Der Pathologe ASCHOFF hat sich sogar veranlaßt gesehen, die Cholesterinesterverfettung der Glyzerinesterverfettung als mindestens ebenso wichtige und ebenbürtige Form des Fettstoffwechsels gegenüberzustellen und er hat seinen Schüler KAWAMURA[2]) mit der Aufgabe betraut, mit Hilfe der verschiedensten morphologischen Methoden (Feststellung des Verhaltens gegen Neutralrot, Nilblau und eine Reihe anderer Farbungsmittel, der Doppelbrechung in Glyzerin u. dgl.) zu ermitteln, ob man die Cholesterinester denn wirklich von den Glyzerinestern und den anderen Lipoiden scharf trennen kann. Der Autor stellt (indem er unnötigerweise neue Bezeichnungen für altbekannte Dinge einführt), der Myelinose (= Fettphanerose) die Steatose (= Fettinfiltration) gegenüber und unterscheidet die letztere als Glyzerin-, Cholesterin- und Lipoidsteatose. JASTROWITZ[3]) fand bei Nitrobenzolvergiftung neben nur geringer Fettinfiltration einen abnorm hohen Cholesteringehalt der Nieren. Dagegen erscheint nach Untersuchungen, die v. CZYHLARZ und FUCHS[4]) im Wiener physiologischen Institute ausgeführt haben, eine Gegenuberstellung der Cholesterinesterverfettung und der Glyzerinesterverfettung chemisch nicht ausreichend begrundet.

Neueren Untersuchungen zufolge soll es mit Hilfe von Färbungsmethoden möglich sein, vier Fettarten morphologisch unter dem Mikroskope zu unterscheiden: Neutralfette, Lipoide (intravital bereits vorhanden), Myeline (erst postmortal entstanden) und Cholesterinester[5]).

Es liegt wohl auf der Hand, daß nur eingehende chemische Untersuchungen, welche mit den morphologischen Feststellungen Hand in Hand zu gehen hätten, über den Wert derartiger Unterscheidungen Aufschluß geben könnten. Es ist aber überhaupt erfreulich, daß sich allmählich auch bei den Morphologen die Erkenntnis in erhöhtem Maße durchringt, daß die Differenzierung durch Färbemethoden ja nichts anderes ist, als eine ganz spezielle Form chemischer oder physikalisch-chemischer Reaktionen und daß es dringend erwünscht wäre, dieselbe durch andere, besser definierte chemische Methoden zu ergänzen. Die ungeheure Erweiterung des Wissensquantums läßt ja immer neue Spezialisierungen und Abgrenzungen auftauchen. Das ist leider angesichts des begrenzten Aufnahmsvermögens des menschlichen Gehirns nicht zu vermeiden. Doch paßt der Chemiker, der nur zwischen seinen Gläsern und Büchsen hockt,

---

[1]) A. WINDAUS (Freiburg), Zeitschr. f. physiol Chem. 1910, Bd. 65, S. 110, vgl. auch· J. PRINGSHEIM, Biochem Zeitschr. 1907, Bd 15, S. 52.

[2]) R. KAWAMURA, Die Cholesterinesterverfettung (Pathol. Inst. Freiburg i. B.), Jena, G. Fischer 1911; vgl auch: F. M. HANES (Columbia-Univ. New York), John Hopkins Hosp. Bull. 1912, Vol 23, p. 77.

[3]) H. JASTROWITZ, Zeitschr. f. exper. Pathol 1918, Bd. 15

[4]) E. v. CZYHLARZ und A. FUCHS (Chem. Abt. d Wiener physiol Inst.), Biochem. Zeitschr 1913, Bd 62.

[5]) P. HÜBSCHMANN, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 14, S. 658; vgl. auch: DIETRICH und KLEEBERG, Die Störungen des zellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. Pathol. und pathol. Anat. 1924, 20.

und alle Dinge die er nicht kochen, extrahieren und destillieren kann, mit Absicht und Überzeugung ignoriert, ebensowenig in das Bild moderner Wissenschaft, wie der Morphologe, dem nichts anderes beachtenswert scheint und der nichts anderes gelten lassen will, wie seine gefärbten Schnitte. Ein freier Blick wird nur dem beschieden sein, dem es im Gestrüppe der Niederungen zu enge wird und der zu den Höhen emporstrebt.

Neuen Untersuchungen[1] zufolge soll die Hauptmenge des Cholesterins im Blutplasma nicht in freier Form, sondern in Form von Cholesterinestern vorhanden sein (beim normalen Hunde 50—96%). Dagegen scheinen die roten Blutkörperchen frei von Cholesterinestern zu sein.

Andere Sterine

Schließlich noch einige Worte über andere Sterine, die neben dem Cholesterin im Tierreiche und Pflanzenreiche verbreitet vorkommen. Verschiedene derselben sind mit besonderen Namen belegt worden, so die Phytosterine aus Weizenkeimlingen, Lupinen, Kalabarbohnen, Mutterkorn und Rüböl, die Sterine aus Seidenspinnern und Spongien. Das Koprosterin aus dem Darminhalt ist vielleicht ein Umwandlungsprodukt von Phytosterinen. Auch das im Lanolin reichlich enthaltene Isocholesterin ist vielleicht ein Umwandlungsprodukt des Cholesterins. Die genaue Durchforschung dieser wenig bekannten Dinge bietet noch ein weites Arbeitsfeld[2]. Neben dem Cholesterin kommen auch Oxycholesterine in den Geweben vor[3].

Koprosterin.

Das Koprosterin[4] ist ein sekundärer Alkohol, gleichwie das Cholesterin. Seine Formel enthält aber ein Plus von zwei Wasserstoffatomen und sie läßt die doppelte Bindung vermissen. Wahrscheinlich entsteht das Koprosterin im Darme aus Cholesterin durch die Wirkung reduzierender Bakterien. Man hat auch auf chemischem Wege die Überführung des Cholesterins in Koprosterin erreicht. Das Koprosterin ist nicht identisch mit dem Dihydrocholesterin, das man z. B. durch Anlagerung von gasförmigem Wasserstoff an Cholesterin im Wege der Platinkatalyse gewinnen kann. Diese Verschiedenheit ist im Kohlenstoffskelette begründet: das Koprosterin liefert beim Ersatze seines Hydroxyls durch Wasserstoff einen anderen Kohlenwasserstoff: nicht das Cholestan, sondern das „Pseudo-Cholestan“.

Tierische Sapotoxine.

Es ist eine höchst interessante Tatsache, daß zahlreiche stickstofffreie tierische Gifte, wie wir aus den Arbeiten von EDWIN ST. FAUST, WIELAND, FLURY und HEUBNER ersehen, allem Anscheine nach zur Cholsäure und zum Cholesterin in naher Beziehung stehen und manche ihrer Eigenschaften teilen. Andererseits hat es sich herausgestellt, daß gewisse von WINDAUS durch Oxydation des Cholesterins erhaltene Substanzen außerordentlich giftig sind und ähnlich wie Gallensäuren und Saponine wirken. Hierher gehört anscheinend der Giftstoff der Kröte (Bufotalin $C_{26}H_{36}O_6$) und des Hautsekretes des Wasserfrosches, gewisse Schlangengifte, das Bienengift; ferner das Pfeilgift der Kalahari, welches aus den Larven des Käfers Diamphidia locusta bereitet wird, die Stachelgifte von Fischen. Auch das Gift des Seehasen Aplysia depilans, eine terpenartige flüchtige, nach Petersilie und Sellerie riechende Substanz soll hierher gehören.

---

[1] M. BODANSKY, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 239.

[2] Literatur: A. WINDAUS, Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 3, S. 296—309. — WELSCH, Inaug. Dissert. Freiburg i. Br. 1909.

[3] J. LIFSCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 58, S. 63. — SCHREIBER und LENARD, Biochem. Zeitschr. S. 49.

[4] Vgl. die Literatur bei EDWIN ST. FAUST, Tierische Gifte, F. Vieweg, Braunschweig 1906 und bei F. FLURY, Die Naturwissensch. 1919, Nr. 34, vgl. auch: F. FLURY, Arch. exp. Path. 1917, Bd. 81. — H. WIELAND, Sitzungsber. d. Bayr. Akad. 1920; Chem. Zentralbl. 1921, Bd. I, S. 101.

XI. Vorlesung.

Nukleinsäuren.

Nach der Betrachtung der chemischen Bausteine des Zellprotoplasmas wendet sich unsere Aufmerksamkeit naturgemäß dem organisierten Zellleibe und seinen Bestandteilen zu. Da nimmt nun zunächst der Zellkern unser Interesse in Anspruch, jenes merkwürdige Gebilde, dessen charakteristische Formveränderungen die rätselhaften Vorgänge der Zellteilung einleiten. Welches sind nun die chemischen Besonderheiten, welche den Zellkern dem Reste des Zelleibes gegenüber auszeichnen?

Dank den grundlegenden Untersuchungen von MIESCHER, KOSSEL und SCHMIEDEBERG wissen wir, daß Spermatozoenköpfe, welche gewissermaßen als isolierte Zellkerne gelten können, der Hauptsache nach aus nukleinsaurem Protamin bzw. nukleinsaurem Histon bestehen. Komplizierter liegen die Verhältnisse, wenn wir die Kernbestandteile von Geweben untersuchen. Wir stoßen hier zunächst auf phosphorhaltige Eiweißkörper oder Nukleoproteide. Wird beispielsweise ein Wasserextrakt aus Thymus mit Essigsäure versetzt, so fällt ein solches Nukleoproteid aus. Die Nukleoproteide lassen sich in einen phosphorfreien Eiweißanteil und eine phosphorhaltige Nukleinsäure zerlegen[1]).

Nukleoproteide

Ich will nun den Versuch machen, Ihnen klarzulegen, was wir über den chemischen Aufbau der Nukleinsäuren wissen und was wir darüber nicht wissen. Gehört doch dieses Kapitel zu den allerschwierigsten der physiologischen Chemie, und trotzdem wir im Bereiche desselben namhafte neuere Fortschritte zu verzeichnen haben, sind wir von einer Klarstellung aller einschlägigen Fragen zweifellos noch recht weit entfernt.

Was zunächst die Eigenschaften der Nukleinsäuren betrifft, sind dieselben amorphe weiße Pulver, schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther, leicht löslich in verdünnten Alkalien. Die Lösungen der Alkaliverbindungen werden nicht durch Essigsäure, wohl aber durch Salzsäure gefällt, besonders bei Gegenwart von Alkohol. Die Lösungen sind optisch aktiv und geben keine Eiweißreaktionen. Die mit Essigsäure angesäuerten Lösungen geben mit Eiweißkörpern Fällungen, die vielfach als »Nukleine« bezeichnet worden sind.

Eigenschaften der Nukleinsäuren.

Vergegenwärtigen wir uns zuerst, wie wir die Reindarstellung einer Nukleinsäure zu bewerkstelligen vermögen[2]).

---

[1]) **Literatur über Nukleoproteide:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper 1911, 3. Aufl., S 307—311. — A. SCHITTENHELM und K BRAHM, Handb d Biochemie 1909, Bd. 1, S. 599-608. — F SAMUELY, Handb. d biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 449 bis 460 — F. SAMUELY † und H. STEUDEL, ebenda 1922, 2. Aufl., Bd. 8, I. Teil, S. 1—14.

[2]) **Literatur über Darstellung von Nukleinsäuren:** H. STEUDEL, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 570—609. — C. BRAHM, Oppenheimers Handb. d. Biochemie 1924, Bd. 1, S 266—350. — H STEUDEL, Darst. u. Nachw. d. Nukleins. Handb. d. biochem. Arbeitsmeth 1922, 2. Aufl., Abt. I. Teil 8, S. 15—45.

Darstellung von Nukleinsäuren.

Zunächst das von KOSSEL und NEUMANN angewandte Verfahren Will man z. B. die relativ bequem zugängliche Thymusnukleinsäure darstellen, so wird die Thymusdrüse, um das Eiweiß zu koagulieren, in essigsäurehaltigem Wasser aufgekocht, sodann erst zerkleinert und dann mit natriumazetathaltiger Natronlauge heiß extrahiert Dabei geht die Nukleinsäure neben Albuminaten in Lösung. Die letzteren werden durch Neutralisieren mit Essigsäure gefällt. Aus dem Filtrate wird das Natriumsalz der Nukleinsäure durch Alkoholfällung niedergeschlagen und durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt. Die freie Nukleinsäure kann durch Fällung mit salzsäurehaltigem Alkohol gewonnen werden.

Die größte Schwierigkeit bei Darstellung einer Nukleinsäure besteht in der vollständigen Beseitigung hartnäckig anhaftender Eiweißreste. SCHMIEDEBERG hat diese Schwierigkeit bei seinem »Verkupferungsverfahren« in sinnreicher Weise dadurch überwunden, daß er die rohe Nukleinsäure (z. B. protaminfreigemachte Fischspermaköpfe) mit kaliumazetathaltiger Kupferchloridlösung behandelt. Sodann wird mit verdünnter Kalilauge angerührt und die blaue schleimige Masse mit Alkohol versetzt. Dabei fällt die Nukleinsäure aus, während die Eiweißreste in der überstehenden Flüssigkeit gelöst bleiben und ihre Anwesenheit durch die rötliche, für die Biuretreaktion charakteristische Färbung in deutlicher Weise verraten. Lösung und Fällung wird nun so lange wiederholt, bis die Biuretreaktion völlig verschwunden und die Beseitigung der letzten Eiweißreste derart vollkommen sichergestellt ist. Aus dem schließlich erhaltenen Kupfersalze der Nukleinsäure kann diese durch Salzsäure in Freiheit gesetzt werden[1].

LEVENE[2] wiederum, der sich ebenfalls um die Ausbildung der Methodik auf diesem Gebiete sehr verdient gemacht hat, verwendet die Pikrinsäure, um Nukleinsäuren nnd Eiweißstoffe voneinander zu trennen So wurde beispielsweise Kabljausperma, nachdem es zur Beseitigung der basischen Protamine mit Schwefelsäure vorbehandelt worden war, mit Ammoniak extrahiert und der mit Essigsäure angesäuerte Auszug sodann zur Beseitigung der Eiweißkörper mit Pikrinsäure gefällt. Aus dem Filtrate letzterer Fällung wurde die Nukleinsäure mit Alkohol niedergeschlagen.

Neuerdings geht Levene zur Darstellung tierischer Nukleinsäuren derart vor, daß das Gewebe mit verdünnter Kochsalzlösung ausgekocht, dann mit Natriumazetat und starker Natronlauge behandelt, mit Essig neutralisiert und mit Pikrinsäure enteiweißt wird. Die Nukleinsäure wird mit Kupferchlorid als Kupferverbindung gefällt, diese mit Salzsäure zerlegt. Schließlich wird die freie Nukleinsäure in verdünnter Natronlauge gelöst und mit salzsäurehaltigem Alkohol gefällt[3].

Ein einfaches Verfahren zur Darstellung großer Mengen von Hefenukleinsäure durch Fällung derselben als Magnesiumverbindung ist kürzlich von BAUMANN angegeben worden[4].

Die einzelnen Methoden können auch zweckmäßigerweise miteinander kombiniert werden. So ist WILHELM LÖBISCH[5] der Schwierigkeiten, welche

[1] O. SCHMIEDEBERG, Arch f. exper. Pathol. 1900, Bd. 43, S. 58 und 1907, Bd. 57, S. 310; vgl. auch: L. HERLANT, ebenda 1900, Bd. 44, S. 148. — C. L. ALSBERG, ebenda 1904, Bd. 51, S. 239. — W. F. BOOS, ebenda 1906, Bd. 55, S. 16.

[2] P. A. LEVENE, Zeitschr. f. physiol Chem. 1901, Bd. 32, S. 541; 1902/3, Bd. 37, S. 402; 1903, Bd. 38, S. 80; 1903, Bd. 39, S. 4.

[3] P. A. LEVENE, Journ. of biol. Chem. 1921, Bd. 48, S. 177.

[4] E. BAUMANN, Journ. of biol. Chem 1924, Bd. 61, S. 1.

[5] W. LÖBISCH jun. (Wiener physiol. Institut), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 194.

die Reindarstellung der Nukleinsäure aus der Milchdrüse bot, dadurch Herr geworden, daß er die Schmiedebergsche Methode einerseits mit derjenigen von LEVENE, anderseits aber mit der Neumannschen kombinierte.

Hydrolytische Spaltung

Wir werden uns in dem komplizierten Aufbau der Nukleinsäuren am schnellsten zurechtfinden, wenn wir zunächst die Spaltungsprodukte betrachten, in welche dieselben bei energischer Hydrolyse[1]) zerfallen, und uns erst dann darüber klar zu werden versuchen, wie diese Komponenten sich zusammenfügen, um das große Nukleinsäuremolekul aufzubauen.

Vergegenwärtigen wir uns also zunächst die Tatsache, daß die echten Nukleinsäuren bei ihrer hydrolytischen Spaltung vier Gruppen von Produkten liefern: die Purinbasen, die Pyrimidinbasen, die Kohlehydratgruppe und die Phosphorsäure. Wir wollen uns nun mit jeder einzelnen von diesen Gruppen etwas eingehender befassen.

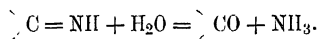
Purinbasen.

Wir beginnen mit den Purinbasen. Man weiß, daß beim Zellkernzerfall, er möge sich auf dem Wege der chemischen Spaltung in vitro oder des physiologischen Abbaues in vivo vollziehen, vier Basen, das Guanin, Adenin, Xanthin und Hypoxanthin auftreten können, welche sich, ebenso wie ihr physiologisches Endprodukt, die Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$, von dem Purinkerne

```
   1N—6C
     |   |   7
 2C    5C—N
     |   |     8C
   3N—4C—N9
```

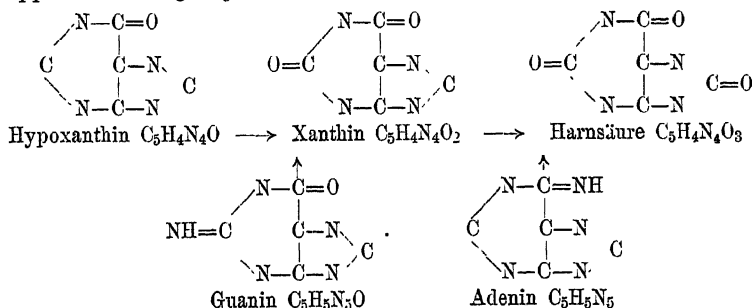
herleiten.

Nun hat aber die Sachlage dadurch eine wesentliche Vereinfachung erfahren, daß nur zwei von diesen Basen, das Guanin und das Adenin, in den Bau des Nukleinsäuremolekuls als primäre Zellbestandteile eingefugt sind, während die beiden anderen, das Xanthin und das Hypoxanthin, leicht aus den erstgenannten durch chemische Eingriffe und durch physiologische Fermenteinwirkungen entstehen, indem einfach eine zweiwertige Iminogruppe unter Ammoniakabspaltung durch den ebenfalls zweiwertigen Sauerstoff ersetzt wird:

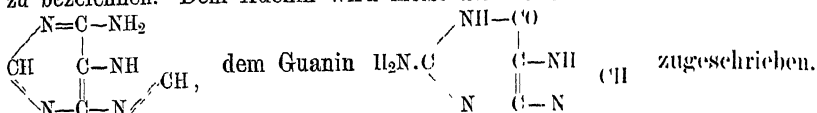
$$>C=NH + H_2O = >CO + NH_3.$$

Nachstehendes Schema wird Ihnen den Aufbau und Zusammenhang dieser Basen untereinander und mit der Harnsäure klar machen, wobei ich, größerer Übersichtlichkeit halber, nur das Purinskelett mit den anhängenden Iminogruppen und Sauerstoffen anschreibe, Wasserstoffe und doppelte Bindungen jedoch weglasse:

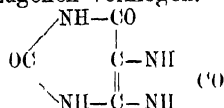
```
   /N—C=O              /N—C=O              /N—C=O
  /   |               /   |               /   |
 C    C—N\         O=C    C—N\         O=C    C—N
  \   |    C          \   |    /C          \   |    C=O
   \N—C—N              \N—C—N/              \N—C—N
Hypoxanthin C5H4N4O  —>  Xanthin C5H4N4O2  —>  Harnsäure C5H4N4O3
                            ↑                      ↑
          /N—C=O                     /N—C=NH
         /   |                      /   |
   NH=C      C—N\   .              C    C—N
         \   |    /C                \   |    C
          \N—C—N/                    \N—C—N
     Guanin C5H5N5O                Adenin C5H5N5
```

Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$ ⟶ Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ ⟶ Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$; Guanin $C_5H_5N_5O$ ⟶ Xanthin; Adenin $C_5H_5N_5$ ⟶ Hypoxanthin

---

[1]) Neben der gewöhnlichen Säurespaltung kommt hier auch die »Alkoholyse« in Betracht, wobei man die Nukleinsäure in Methylalkohol suspendiert und gasförmige Salzsäure einleitet (P. A. LEVENE, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 48, p. 177.

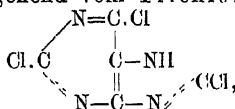
Das Hypoxanthin wäre als 6-Oxypurin, das Xanthin als 2,6-Dioxypurin, das Adenin als 6-Aminopurin, das Guanin als 2-Amino-6-Oxypurin zu bezeichnen. Dem Adenin wird meist die Konstitution

```
  N=C—NH2                                      NH—CO
 /   |                                        /    |
CH   C—NH                  dem Guanin  H2N.C      C—NH               zugeschrieben.
 \   ||    >CH ,                              \    ||     >CH
  N—C—N                                        N   C—N
```

Obiges Schema zeigt Ihnen, daß das Adenin und Guanin durch Desamidierung in Hypoxanthin, bzw. Xanthin, die letzteren aber durch Oxydation in Harnsäure überzugehen vermögen. Die Harnsäure

```
      NH—CO
     /    |
  OC      C—NH
     \    ||    >CO
      NH—C—NH
```

ist das physiologische Endprodukt der Reihe.

Ich werde bei Gelegenheit der Besprechung des Purinstoffwechsels noch ausführlich auf diesen Zusammenhang zurückkommen, dem man es in seiner klaren Anschaulichkeit wahrlich nicht anmerkt, welches Aufgebot mühevoller Arbeit zu seiner Klarlegung erforderlich gewesen ist.

Auch wäre die erfolgreiche chemische und physiologische Durcharbeitung des ganzen Gebietes wohl schwerlich möglich gewesen, wenn nicht EMIL FISCHER, ausgehend vom Trichlorpurin

```
        N=C.Cl
       /    |
  Cl.C      C—NH
       \    ||    >CCl,
        N—C—N
```

welches leicht aus harnsaurem Kali durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid erhalten wird, alle hierbei in Betracht kommenden Substanzen durch eine lange Reihe glänzend durchgeführter Synthesen leichter zugänglich gemacht hätte.

Eigenschaften der Purinbasen.

Die Purinbasen bilden mit Mineralsäuren lösliche Salze, in Alkalilaugen sind sie leicht löslich; gegen Ammoniak verhalten sie sich verschieden (das Guanin ist schwer löslich in Ammoniak). Aus saurer Lösung sind sie durch Phosphorwolframsäure fällbar. Durch ammoniakalische Silberlösung sind sie quantitativ fällbar. Von Kupferlösungen werden sie bei Gegenwart von Reduktionsmitteln niedergeschlagen, so von Fehlingscher Lösung bei Gegenwart von Hydroxylamin[1]) oder von Kupfersulfatlösung bei Gegenwart von Natriumbisulfit[2]).

Wird Xanthin mit Salpetersäure abgeraucht, so hinterläßt es einen gelben Rückstand, der sich mit Natronlauge rot färbt. Das Guanin verhält sich ähnlich, gibt jedoch eine mehr blauviolette Färbung. Das Hypoxanthin und Adenin geben keine derartige Reaktion. Wird Xanthin mit Chlorwasser eingedunstet, so nimmt der Rückstand beim Befeuchten mit Ammoniak eine Rotviolettfärbung an[3]).

Pyrimidinbasen.

Wir gelangen nunmehr zu den Pyrimidinbasen[4]), deren Entdeckung wir

---

[1]) Nach DRECHSEL und BALKE.

[2]) Nach KRUGER.

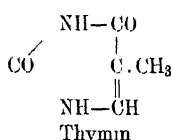
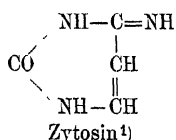
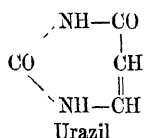
[3]) Weidelsche Reaktion.

[4]) **Literatur über Pyrimidinbasen:** A. SCHITTENHELM und K. BRAHM, Handb. d. Biochem. 1908, Bd. 1, S 641—646. — R. BURIAN, Ergebn. d. Physiol. 1904, Bd. 3, I, S. 91—100. — K. KAUTSCH und J. SCHMIDT, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. Abt I, Teil 4, 1924, S. 867—885.

ALBRECHT KOSSEL verdanken. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern NEUMANN und ASCOLI hat KOSSEL unter den Zersetzungsprodukten von Nukleinsäuren drei Derivate des Pyrimidinkernes

```
   N—C
  /   |
 C    C
  \   |
   N—C
```

aufgefunden·

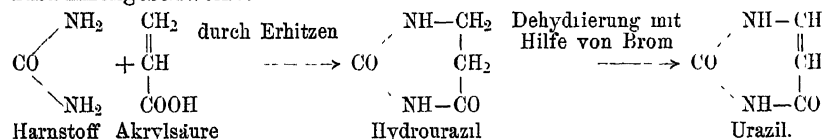
```
   NH—CO           NH—C=NH          NH—CO
  /    |          /    |           /    |
CO     CH       CO     CH        CO     C.CH3
  \    ||         \    ||          \    ||
   NH—CH           NH—CH            NH—CH
  Urazil          Zytosin¹)        Thymin
```

Wie ersichtlich, verhält sich das Zytosin zum Urazil wie das Adenin zum Hypoxanthin. Aus den Untersuchungen STEUDELS und anderer geht nun hervor, daß man zum mindesten fur die typischen tierischen Nukleinsäuren nur das Thymin und Zytosin als primäre Bestandteile der Nukleinsäure gelten lassen kann, während das Urazil einer sekundären Desamidierung seine Entstehung verdankt

Anders liegen die Verhältnisse anscheinend bei pflanzlichen Nukleinsäuren, und ist die primäre Natur des Urazils im Molekül der Hefe- und Tritikonukleinsäure festgestellt worden[2].

Angesichts der großen physiologischen Bedeutung der Pyrimidinbasen als wesentlicher Bausteine der Zellkernsubstanz ist es von Wichtigkeit, daß dieselben nunmehr auch auf synthetischem Wege zugänglich geworden sind.

Die Synthese der Pyrimidine ist auf mehrfache Art gelungen. EMIL FISCHER hat den Pyrimidinkern aus Harnstoff und Akrylsaure zusammengeschweißt.

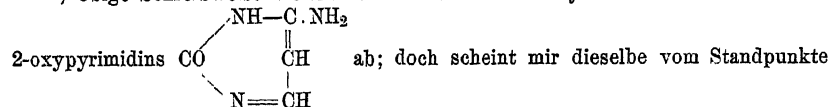
```
   NH2   CH2   durch Erhitzen       NH—CH2   Dehydiierung mit      NH—CH
  /      ||                        /    |     Hilfe von Brom       /    ||
CO     + CH    -------->        CO     CH2   -------->         CO     CH
  \      |                         \    |                          \    |
   NH2   COOH                       NH—CO                           NH—CO
Harnstoff Akrylsäure              Hydrourazil                     Urazil.
```

Kohlehydratkomplexe.

Wir gelangen nunmehr zu den Kohlehydratkomplexen im Nukleinsäuremolekül, wobei wir zwischen den Hexosen und Pentosen scharf zu unterscheiden haben.

Das Vorkommen eines Hexosekomplexes ist in Nukleinsäuren von KOSSEL und seinen Schülern indirekt aus dem Auftreten von Lävulinsäure $CH_3.CO.CH_2.CH_2.COOH$ neben Ameisensäure bei der Spaltung der genannten Substanzen mit starken Säuren längst erschlossen worden, da man wußte, daß Hexosen unter gleichen Versuchsbedingungen Lävulin-

---

1) Obige Schreibweise weicht von der üblichen des Zytosins als eines 6-Amino-2-oxypyrimidins

```
   NH—C.NH2
  /    ||
CO     CH
  \    |
   N==CH
```

ab; doch scheint mir dieselbe vom Standpunkte chemischer Tautomerie aus zulässig und im Interesse der Übersichtlichkeit vorzuziehen. Analoges gilt für die Schreibweise des Adenins und Guanins.

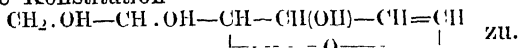
2) P. A. LEVENE und W. A. JACOBS, Ber. d. deutsch. chem Ges 1910, Bd. 43, S. 3150. — P. A. LEVENE und F. B. LA FORGE, ebenda S. 3164 — OSBORNE und HARRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36, S. 85 und Amer. Journ. of Physiol. 1907, Vol. 21, p. 157.

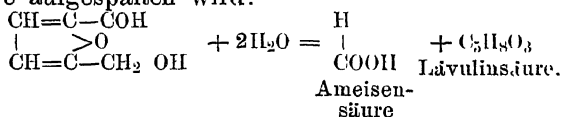
säure liefern. Die Versuche, das Kohlehydrat als solches zu isolieren, blieben lange Zeit resultatlos, bis es schließlich STEUDEL gelungen ist, wenn auch nicht den Zucker als solchen, so doch ein nahes Derivat desselben, die »Epizuckersäure«, zu isolieren, eine der Zuckersäure isomere

$$\text{Säure}\quad \begin{array}{l} \text{COOH} \\ [\text{CH.OH}]_4 \\ \text{COOH} \end{array}.$$

Kurz vor seinem Tode hat EMIL FISCHER[1]) eine neue Gruppe von Substanzen beschrieben, die Glukale, welche, wie FEULGEN[2]) gemeint hat, vielleicht zu dem Kohlehydratkomplexe im Nukleinsäuremolekül in naher Beziehung stehen könnten. Es sind dies Substanzen von der Zusammensetzung $C_6H_{10}O_4$, die einen Furanring, also eine zyklische Anordnung von Molekülen, enthalten und die mit Säuren und Alkalien sehr leicht verharzen.

Dem Glukal, das durch Reduktion von Bromglukose gewonnen wurde, schreibt man die Konstitution

$$CH_2.OH{-}CH.OH{-}\underbrace{CH{-}CH(OH){-}CH{=}CH}_{\text{———— O ————}} \quad \text{zu.}$$

Tierische Nukleinsäuren vom Typus der Thymonukleinsäure geben nicht nur die Reaktion von MOLISCH mit Naphthol und Schwefelsäure, sondern auch schöne Farbenreaktionen mit Orzin, Resorzin, Phloroglucin u. dgl.[3]). Derartige Reaktionen, welche auch die Pentosen geben, sind früher als »Pentosen-Reaktionen« auch wohl aus »Furfurolreaktionen« gedeutet worden. Tatsächlich scheinen derartige Reaktionen, insoweit es sich um Hexosen handelt, auf die Bildung eines Oxymethylfurfurols zu beziehen sein[4]), welches durch Säuren leicht zu Ameisensäure und Lävulinsäure aufgespalten wird:

$$\begin{array}{l} CH{=}C{-}COH \\ \mid \qquad {>}O \\ CH{=}C{-}CH_2\ OH \end{array} + 2H_2O = \underset{\text{Ameisen-säure}}{\begin{array}{c} H \\ \mid \\ COOH \end{array}} + \underset{\text{Lävulinsäure.}}{C_5H_8O_3}$$

Eine andere Art von Reaktionen sind die »Glukalreaktionen«. STEUDEL und FEULGEN hatten seinerzeit gefunden, daß bei Behandlung von Thymonukleinsäure mit Schwefelsäure eine ätherlösliche, mit Wasserdämpfen flüchtige Substanz auftritt, die eine grüne Fichtenspanreaktion, sowie eine Rotfärbung mit fuchsinschwefliger Säure gibt, welche letztere Reaktion auch zum histologischen Nachweise der Thymonukleinsäure verwertet werden kann[5]). An die Gegenwart von Glukal als solchen in der Thymonukleinsäure scheint aber FEULGEN gegenwärtig nicht mehr zu glauben. Er bezeichnet jetzt vielmehr die Substanz als »Nukleal«.

Was die Rolle der Pentosen betrifft, spielen dieselben zweifellos beim Aufbau pflanzlicher Nukleinsäure eine sehr wichtige Rolle. Dagegen ist die Beteiligung von Pentosen am Aufbau tierischer Nukleinsäuren vom Typus der Thymusnukleinsäure durch die vorerwähnten Befunde abgelehnt

---

[1]) E. FISCHER und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem Ges. 1920, Bd. 53

[2]) Vgl. R. FEULGEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1917, Bd. 100.

[3]) Vgl. H. STEUDEL und E. PEISER, Zeitschr f. physiol. Chem. 1924, Bd. 139, S. 205.

[4]) E. VAN EKENSTEIN und J. BLANKSMA, Ber. d deutsch. chem. Gesellsch. 1910, Bd. 43, S. 2355.

[5]) R. FEULGEN, Zeitschr. f. physiol Chem. 1924, Bd. 135, S. 248 u. Bd. 137, S. 273. — Außer der Nukleinsäuren geben aber auch andere Substanzen die grüne Fichtenspanreaktion, wie glukosephosphorsaures Kalzium, Malzzucker, Theophyllinglukosid usw.

worden[1]). Immerhin scheint es mir unzweifelhaft, daß am Aufbau gewisse Nukleoproteide, auch Pentosen beteiligt sein können. So hat HAMMARSTEN im Pankreas eine Pentose entdeckt, die später von NEUBERG genauer studiert worden ist. Die schon von LIEBIG im Muskel aufgefundene Inosinsäure wird als eine Kombination Phosphorsäure—Ribose—Hypoxanthin aufgefaßt, die Guanylsäure aus dem Pankreas als eine Kombination von Phosphorsäure—Ribose—Guanin, wie denn überhaupt die Ribose unter den am Aufbaue von Nukleinsäuren beteiligten Pentosen eine dominierende Rolle zu spielen scheint.

Quantitativer Abbau der Nukleinsäuren.

Wir wollen nunmehr, nachdem wir die Bruchstücke kennen gelernt haben, in die das Nukleinsäuremolekül bei der Hydrolyse zerfällt, den Versuch wagen, uns das Bild der Nukleinsäure als solcher zu rekonstruieren.

Da muß denn nun zunächst zugestanden werden, daß nicht einmal über die Bruttoformel der bestuntersuchten Nukleinsäuren dieser Kategorie Einigung erzielt werden konnte. Immerhin hat die Sachlage insofern eine wesentliche Vereinfachung erfahren, als man früher eine unbegrenzte Mannigfaltigkeit von Nukleinsäuren vermutet hat.

Es scheint aber, daß man, wenn man irgendein tierisches Gewebe, es möge sich nun um Thymus, Milz, Niere, Darmschleimhaut, Pankreas, Milchdrüse, Plazenta, spermareichen Hoden usw. handeln, nach dem gleichen Verfahren verarbeitet, Produkte von ganz oder nahezu übereinstimmender Beschaffenheit erhält, die echten hexosehaltigen Nukleinsäuren[2]), neben denen man wohl als zweiten Typus denjenigen der pentosehaltigen tierischen Nukleinsäuren, die man aber bisher nur in ihren Bruchstücken kennt, wird gelten lassen müssen.

Von der Elementaranalyse allein ist hier, wo es sich um hochmolekulare amorphe Substanzen handelt, trotz aller darauf verwendeten Mühe und Sorgfalt, keine sichere Entscheidung zu erwarten; eine solche vermögen nur Spaltungsversuche mit quantitativer Bestimmung der Spaltungsprodukte zu erbringen.

Solche sind nun von STEUDEL in vortrefflicher Weise durchgeführt worden, und sie haben zu dem Resultate geführt, daß die Thymusnukleinsäure bei hydrolytischer Spaltung in je ein Molekül Guanin, Adenin, Thymin, Zytosin, in vier Moleküle Hexose und vier Moleküle Phosphorsäure zerfällt.

Nach den Untersuchungen des STEUDELschen Institutes[3]) wäre die Zusammensetzung[4]) der echten tierischen Nukleinsäure $C_{43}H_{51}N_{15}O_{25}P_4$ und der hydrolytische Zerfall derselben zu je einem Molekül Guanin, Adenin, Thymin und Zytosin, 4 Molekülen eines Kohlehydrates vom Glykoltypus $C_6H_{10}O_4$ und 4 Molekülen Orthophosphorsäure vollzieht sich glatt nach der Gleichung unter Aufnahme von $11 H_2O$:

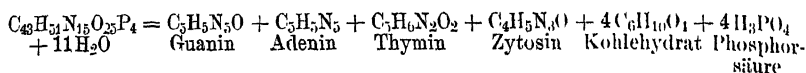
---

[1]) Vgl. die einschlägige ältere **Literatur**· O. v. FÜRTH, Probleme, I. Aufl., p. 117—118

[2]) P. A. LEVENE, Amer. Journ of Physiol. 1905, Vol. 12, p. 213. — P. A. LEVENE und J. A. MANDEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 46, S. 155; 1906, Bd. 47, S. 140 1906, Bd. 50, S. 1. — W. JONES, Journ. of biol. Chem. 1908, Vol. 5, p. 1. — T. KIKKOJI Zeitschr. f. physiol Chem 1907, Bd 53, S. 411. — K. INOUYE und I. KOTAKE, ebenda 1905, Bd. 46, S. 201. — W. LÖBISCH jun., Hofmeisters Beitr. 1906. Bd. 8, S. 194. — O. SCHMIEDEBERG, Arch. f exper. Pathol. 1907, Bd. 57, S. 309. — H. STEUDEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd 53, S 16; 1911, Bd. 72, S. 305 und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 580.

[3]) R. FEULGEN, a. a. O., S. 254.

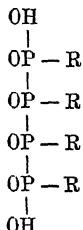
[4]) Dieselbe Formel $C_{43}H_{51}N_{15}O_{25}P_4$ (Mol.-Gew. = 1301) legt auch LEVENE (Journ of biol. Chem. 1921, Vol. 48, p. 177) seinen Berechnungen für tierische Nukleinsäuren zugrunde.

$$C_{43}H_{51}N_{15}O_{25}P_4 = C_5H_5N_5O + C_5H_5N_5 + C_5H_6N_2O_2 + C_4H_5N_3O + 4\,C_6H_{10}O_4 + 4\,H_3PO_4 + 11\,H_2O$$
Guanin Adenin Thymin Zytosin Kohlehydrat Phosphorsäure

Bau der tierischen Nukleinsäure.

Es fragt sich nun weiter, wie diese Bausteine im Molekül der Nukleinsäure zusammenhängen. Es bestehen diesbezüglich noch weitgehende Meinungsverschiedenheiten Es kann nicht Gegenstand dieser Darstellung sein, auf dieselben ausführlich einzugehen. Das Fazit der vorliegenden Erfahrungen wird gegenwärtig von der STEUDELschen Schule für das nukleinsaure Natron in das Schema zusammengefaßt[1]):

Dasselbe basiert auf den beim schrittweisen Abbau der Nukleinsäuren von zahlreichen Forschern, insbesondere von A. KOSSEL, O SCHMIEDEBERG, P. A. LEVENE, H. STEUDEL, TH. B. OSBORNE, R. BURIAN, H. FISCHER, J. BANG und ihren Mitarbeitern in muhevoller Arbeit gesammelten Erfahrungen[2]).

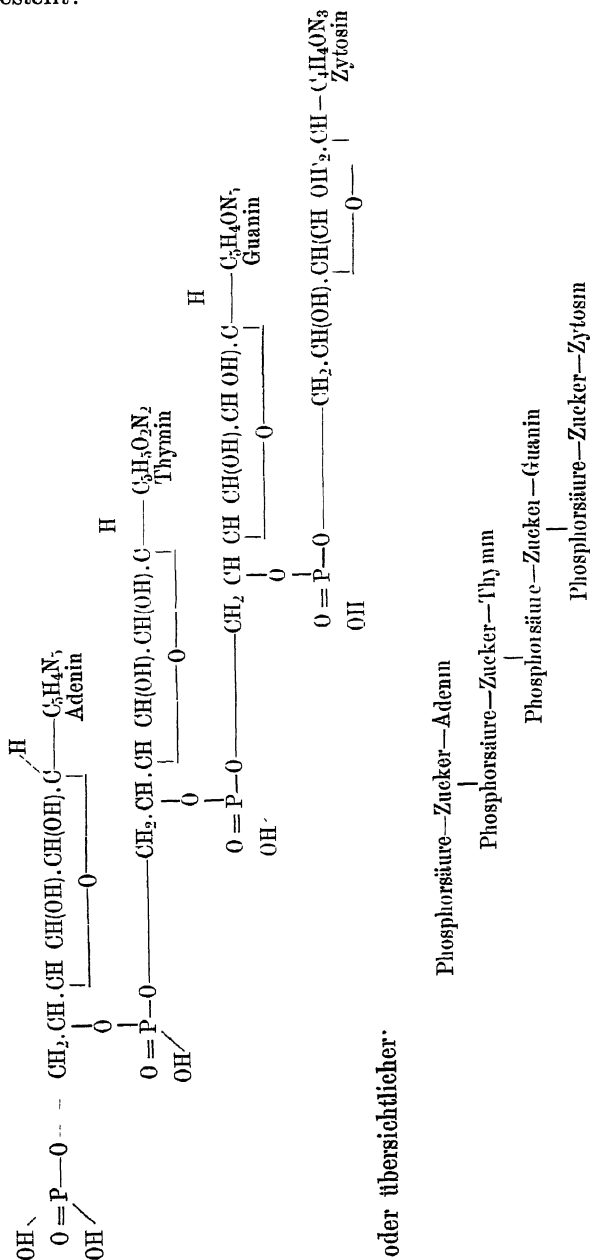
Wir müssen uns zunächst an die Tatsache halten, daß die Nukleinsäure eine mindestens vierbasische Säure ist. (Nach Feulgen waren aber neben den 4 starken Säure-Valenzen noch 2 weitere sehr schwache Säure-Valenzen nachweisbar.) Das wäre nicht möglich, wenn z. B. die ältere Annahme einer unmittelbaren Verkettung der Phosphorsäuremoleküle untereinander zurecht bestände. So könnte eine Verbindung vom Typus

OH
|
OP — R
|
OP — R
|
OP — R
|
OP — R
|
OH

nur 2basisch sein.

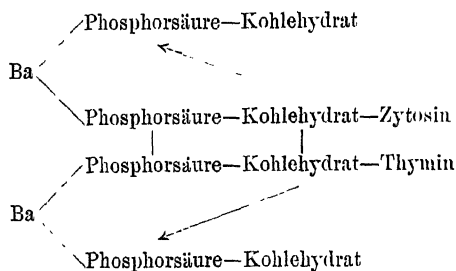
---

[1]) R. FEULGEN. Zeitschr. f physiol. Chemie 1918, Bd 101.

[2]) **Literatur über den Aufbau und Abbau der Nukleinsäuren:** R. BURIAN, Ergebn. der Physiol. 1906, Bd. 5 — W. JONES. Nucleic Acids Monographs on Biochemstry. London 1914. — P A. LEVENE, Abderhaldens Handb. d biochem. Arbeitsmeth. 1911, Bd 5 — C. BRAHM, Oppenheimers Handb. d. Biochemie, I. Aufl. 1913. Ergänzungsbd., S. 80—104; II. Aufl. 1924, Bd. 1, S 328. — Ferner in Abderhaldens Arbeitsmeth., Neue Aufl., 1922, Bd. 8. I Teil H. STEUDEL. Darst u Nachw der Nukleinsäuren, S. 15—44. Vollst. Abbau der Nukleinsäuren, Nachw. der Bausteine, ihre Darst., S. 45—62. — THANNHAUSER (München), Abbau des Nukleins S 63—100; Synthese von Verb auf dem Gebiete des Nukleins, S. 122—184. — E. WINTERSTEIN (Zürich), Isolierung v Purinbasen oder Alloxurkörpern aus Pflanzen, S. 101—119 — R. FEULGEN, Chemie u. Physiol. der Nukleinsubstanzen, Biochemie in Einzeldarst., herausg v. A. Kanitz. Bornträger 1923.

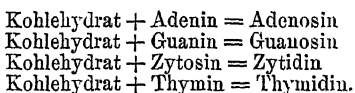
Levene[1]) hat fur die Struktur der Thymusnukleinsäure nachstehende Formel aufgestellt:

[1]) P. A. Levene, Journ of biol. Chem. 1921, Vol. 48. p. 119; vgl. auch die Formel von Levene und Jacobs (bei Thannhauser, a. a. O., S. 65).

Abbauprodukte der Nukleinsäuren.

Welches sind nun die charakterisierten Abbauprodukte der Nukleinsäuren. Da wäre zunächst die Thyminsäure KOSSELS zu nennen, welche entsteht, wenn die dem Nukleinsäurekerne nur locker anhaftenden Purinbasen, das Guanin und Adenin, abgesprengt werden. Nach obigem STEUDELschen Schema müßte z. B. dem thyminsauren Baryum die Struktur

zugeschrieben werden[1]).

Es kann aber ferner die Nukleinsäure in 4 Querkomplexe = Phosphorsäure—Kohlehydrat—Base zerfallen. Man bezeichnet dieselben als Nukleotide[2]). Man unterscheidet diese 4 Nukleotide als Adenylsäure, Guanylsäure, Zytosylsäure und Thymylsäure. Dieselben tragen den Charakter zweibasischer Säuren. — (Es sind auch einige Dinukleotide beschrieben worden, deren Struktur jedoch nicht ganz durchsichtig erscheint). Kürzlich ist aus Schweineblut ein kristallisiertes Adenin-Nukleotid isoliert worden[3]).

Die Nukleotide zerfallen nun weiter in Phosphorsäure einerseits, in Komplexe, die aus Kohlehydrat + Base andererseits bestehen. Man nennt die letzteren Nukleoside und unterscheidet dieselben wiederum

Kohlehydrat + Adenin = Adenosin
Kohlehydrat + Guanin = Guanosin
Kohlehydrat + Zytosin = Zytidin
Kohlehydrat + Thymin = Thymidin.

Pflanzliche Nukleinsäuren.

Die pflanzlichen Nukleinsäuren unterscheiden sich insofern in auffälliger Weise von den tierischen Nukleinsäuren vom Typus der Thymusnukleinsäure, als sie im allgemeinen, soweit sie bisher studiert worden sind, Pentosen- (statt Hexosen-) komplexe in sich einschließen. Andererseits ist an Stelle des Thymins das Urazil getreten. So enthält sowohl die Tritikonukleinsäure[4]) aus Getreidearten, als auch die Hefenukleinsäure je ein Molekul Guanin, Adenin, Zytosin und Urazil. Die entsprechenden Nukleoside als Verbindungen dieser Basen mit Ribose (einer Pentose) sind unter den Namen Guanosin, Adenosin, Zytidin und Uridin isoliert und gut charakterisiert worden[5]).

Was die Struktur der Hefenukleinsäure betrifft, stehen gegenwärtig (da die

[1]) R. FEULGEN, Zeitschr. f. physiol Chem. 1918, Bd. 101, S. 300.

[2]) **Literatur:** P. A. LEVENE, Partielle Hydrolyse einer Nukleinsäure, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1912, I. Aufl., Bd. 5, S 489-499. — THANNHAUSER, Synthese von Nukleosiden u. einf Nukleotiden, ebenda 1922, II. Aufl., S. 170-184.

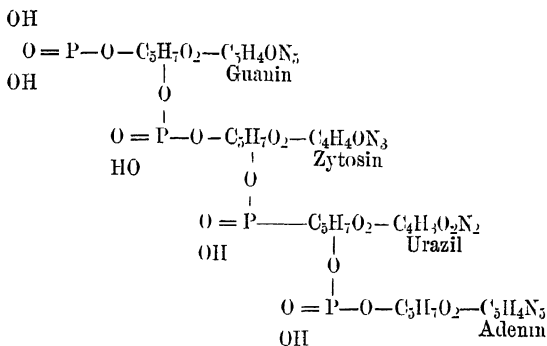
[3]) W. G. HOFFMANN (John Hopkins, Baltimore), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 675.

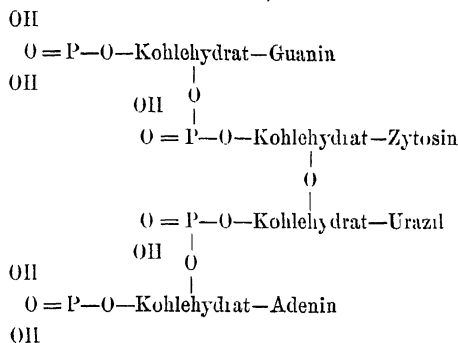
[4]) TH. B. OSBORNE und J. F. HARRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36, S. 85 — TH. B OSBORNE and F. W. HEYL, Americ. Journ. of Physiol. 1907, Vol. 21, p. 157. — H. STEUDEL, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., 1910, I. Aufl., Bd. 2, S. 156. — P. A. LEVENE und F. B. LA FORGE, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 3164.

[5]) Vgl. C. BRAHM, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 328.

komplizierteren Vorstellungen THANNHAUSERS[1]) abgelehnt scheinen[2]), soweit ich sehe, zwei Formelbilder zur Diskussion

Die eine derselben ist die Formel von LEVENE[3].

```
OH
 O = P—O—C5H7O2—C5H4ON5
OH          |       Guanin
            O
            |
      O = P—O—C5H7O2—C4H4ON3
      HO          |     Zytosin
                  O
                  |
            O = P———C5H7O2—C4H3O2N2
            OH         |     Urazil
                       O
                       |
                 O = P—O—C5H7O2—C5H4N5
                 OH                Adenin
```

Die andere ist die Formel von JONES[4])

```
OH
 O = P—O—Kohlehydrat—Guanin
OH                |
            OH    O
                  |
           O = P—O—Kohlehydrat—Zytosin
                            |
                            O
                            |
           O = P—O—Kohlehydrat—Urazil
            OH              |
OH                          O
                            |
 O = P—O—Kohlehydrat—Adenin
OH
```

welche sich von der LEVENEschen Formel dadurch unterscheidet, daß in letzterer alle Brückensauerstoffe Kohlehydrat und Phosphorsäure verbinden, während dies bei der Formel von JONES nur bei sechs der Sauerstoffbrücken der Fall ist, während die siebente zwischen zwei Kohlehydraten gespannt ist

Die Hydrolyse der Hefenukleinsäure durch Ammoniak hat zwei Dinukleotide geliefert, von denen das eine Guanin neben Zytosin, das andere Adenin neben Uracil geliefert hat[5]).

Es gibt jedoch, wie gesagt, auch tierische Nukleinsäuren, welche statt Hexosen Pentosen enthalten. So enthält das Pankreas der Leber und Milz ein zuerst von HAMMARSTEN dargestelltes Nukleoproteid, welches in siedendem Wasser löslich und aus dem Kochextrakt durch Säurezusatz fallbar ist Dieses Nukleoproteid liefert nun bei der Spaltung ein durch Zerfall einer höheren Nukleinsäure entstandenes Nukleotid, die Guanylsäure IVAR BANGS, deren Natur und Zusammensetzung Gegenstand weitgehender Meinungsverschiedenheiten gewesen ist[6]). LEVENE, der ein

Guanylsäure.

[1]) S. J. THANNHAUSER und Mitarb., Habilitationsschrift, München 1917, Zeitschr. f physiol. Chem. 1917, Bd 100, 1921, Bd 114.

[2]) R FEULGEN und H ROSENBECK, ebenda 1923 Bd. 127.

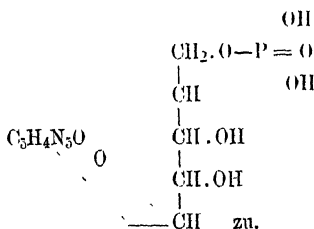
[3]) P. A. LEVENE, Journ of biol. Chem. 1919, Vol. 40, p. 420, und zahlreiche frühere Arbeiten daselbst, 1917—1919, Rockefeller Studies Bd. 35.

[4]) W. JONES and M. E. PERKINS. Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 55, p. 557. — Vgl. auch John Hopkins Hospital Bulletin 1923, Bd. 34, S. 63, Ronas Ber. Bd 22, S. 8

[5]) W. JONES and C. H. GERMANN, Journ. of biol Chem. Bd. 25.

[6]) Vgl. Näheres bei O. v. FÜRTH, Probleme I, 1912, S. 123—128, und C. BRAHM, Oppenheimers Handb. I, 1924, S. 339.

kristallinisches Bruzinsalz der Guanylsäure dargestellt hat[1], schreibt der Guanylsäure die Struktur

```
                                OH
                      CH2.O—P = O
                      |         OH
                      CH
                      |
      C5H4N5O         CH.OH
           \   O      |
            \         CH.OH
             \        |
              \——— CH       zu.
```

Bei weiterer Spaltung zerfällt die Guanylsäure aus Pankreas in Phosphorsäure und Guanosin (Ribose + Guanin).

Die Darstellung derartiger Komplexe gelingt nicht allzu schwer. So wurde z. B. zur Gewinnung des Guanosins aus der Guanylsäure des Pankreas eine neutrale Lösung dieser letzteren im Einschlußrohre auf 135° erhitzt. Beim Abkühlen schied sich das kristallinische Guanosin aus dem Rohrinhalte gallertig ab und konnte durch Umkristallisieren rein erhalten werden.

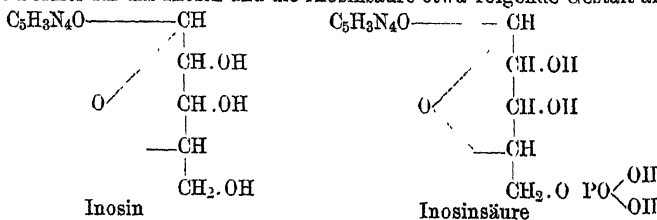
Interessanterweise scheint das Guanosin auch in freier Form in der Pankreasdruse vorzukommen[2]; SCHULTZE[3] in Zürich hat das in Pflanzenorganen verbreitete »Vernin« aus Kürbiskeimlingen in größeren Mengen dargestellt und als Guaninpentosid erkannt. Auch in Samen, im Blütenstaube und im Mutterkorne ist Guanosin gefunden worden[4], offenbar kommt derartigen Substanzen eine große physiologische Bedeutung zu.

Man hat auch eine Adenosinphosphorsäure kennen gelernt, die, analog zusammengesetzt, Adenin an Stelle des Guanins enthält[5].

Auch im Muskelfleische kommen Substanzen dieser Kategorie vor, bei denen jedoch eine primäre Base, das Adenin, eine vermutlich sekundäre oxydative Umwandlung in Hypoxanthin erfahren hat.

Das Inosin, welches aus Hypoxanthin und einer Pentose zusammengesetzt ist, kann nach den Untersuchungen von HAISER und WENZEL entweder als solches, oder aber in Verbindung mit Phosphorsäure als Inosinsäure[6] auftreten, eine Substanz, die seinerzeit von JUSTUS VON LIEBIG gelegentlich seiner klassischen Untersuchungen über die Bestandteile der Flüssigkeit des Fleisches entdeckt worden ist. Es hat sich nämlich ergeben, daß das Karnin, welches von WEIDEL als Bestandteil des Fleischextraktes beschrieben und später auch in Pflanzen (wie im Hafer und der Zuckerrübe) aufgefunden worden ist, kein einheitlicher Körper, sondern ein schon durch Wasserextraktion trennbares Gemisch von Hypoxanthin und Inosin darstellt. Dementsprechend würde die Formel für das Inosin und die Inosinsäure etwa folgende Gestalt annehmen:

Inosinsäure.

```
C5H3N4O————CH                C5H3N4O———— — CH
          / |                          /   |
         /  CH.OH                     /    CH.OH
        /   |                        /     |
      O/    CH.OH                  O/      CH.OH
            |                        \     |
         ———CH                        \————CH
            |                              |           OH
            CH2.OH                         CH2.O  PO<
                                                       OH
       Inosin                      Inosinsäure
```

wobei auf die noch strittige sterische Konfiguration der Pentose keine Rücksicht genommen ist.

[1] P. A. LEVENE und W. A. JAKOBS, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 12.
[2] P. A. LEVENE und W. A. JACOBS, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 127.
[3] E. SCHULTZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 128.
[4] E. SCHULTZE und G. TRIER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 70, S. 143.
[5] G. J. THANNHAUSER (München), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1919, Bd. 107, S. 157.
[6] C. NEUBERG und G. BRAHN, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 5, S. 438. — F. BAUER (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 345. P. A. LEVENE und W. A. JACOBS, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1911, Bd. 44, S. 746.

Fermentativer Abbau der Nukleinsäure

Ich möchte noch einige Worte über den Abbau der Nukleinsäure durch Verdauungsfermente hinzufügen. Derselbe ist namentlich im Kosselschen Laboratorium und später auch von LONDON und SCHITTENHELM[1]) an Fistelhunden studiert worden. F. SACHS hat besondere Fermente, die Nukleasen, beschrieben, welche die Nukleinsäure in ähnlicher Weise abbauen, wie dies bei der hydrolytischen Spaltung der Fall ist. Im Verdauungstrakte wird die Nukleinsäure, solange sie im Magen verweilt, anscheinend weder verändert noch resorbiert; es geschieht dies erst unter der Einwirkung des alkalischen Darm- und Pankreassaftes, vor allem aber durch die Wirkung intrazellulärer Fermente. Auch Bakterien vermögen die Spaltung zu vollziehen. Dieselbe läßt sich sehr hübsch an der Verflüssigung eines Nährbodens demonstrieren, der aus dem gelatinierenden α-nukleinsauren Natron besteht. Die fermentative Spaltung kann schließlich bis zu den Endprodukten führen. Bei Untersuchungen von Hunden mit Ileumfisteln konnten nach Verfütterung von thymonukleinsaurem Natron Nukleotide und Nukleoside isoliert werden Dieselben Produkte können durch Einwirkung von Pankreasfermenten aus Hefenukleinsäure abgespalten werden.

Man unterscheidet die nukleinsäurespaltenden Fermente in Nukleinasen, welche die Nukleinsäure zu Nukleotiden spalten, in Nukleotidasen, welche die Nukleotide zu Phosphorsäure und Nukleosiden abbauen, und endlich Nukleosidasen, welche Nukleoside zu Kohlehydraten und Basen aufteilen und derart den stufenweisen Abbau zum Abschlusse bringen.

Nukleinsäure-synthese im Organismus

Zum Schlusse möchte ich nur noch die Frage berühren, ob der tierische Organismus imstande ist, den Nukleinsäurekomplex neu aufzubauen, oder ob er etwa auf die Zufuhr desselben durch die Nahrung angewiesen ist. Ersteres ist zweifellos der Fall In dem in Entwicklung begriffenen Ei des Seidenspinners[2]) und des Huhnes[3]), im Organismus des Säuglings[4]), der mit Milch nur sehr geringe Mengen des fertigen Moleküls zugeführt erhält, im Hungerstoffwechsel des Lachses[5]), der seine Geschlechtsorgane auf Kosten seiner Muskulatur aufbaut, überall kommt es zur Neubildung von Nukleinsäuren und ihrer Bausteine, der Purinbasen. Die Einzelheiten dieses Vorganges sind für uns aber noch in tiefes Dunkel gehüllt. Andererseits ist aber auch festgestellt worden, daß ungefurchte Eier einen bedeutenden Vorrat an Nukleinsäure enthalten können. So nimmt überraschenderweise im befruchteten Seeigelei, wenn im Laufe von 24 Stunden die befruchtete Keimmasse im Fortschreiten des Teilungsvorganges etwa auf das Hundertfache wächst, der Nukleingehalt nicht merklich zu[6]). Die Nukleinsäure der durch die Fur-

---

1) **Literatur über fermentative Nukleinspaltung:** O COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl, 1911, S 303. — F SAMUELY, Handb d Biochem. 1909, Bd 1, S 564. E ABDERHALDEN und A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f physiol. Chem. 1906, Bd. 47, S. 452. — W. JONES und C. R AUSTRIAN, Journ of biol Chem. 1906, Vol. 3, p. 1 — A. SCHITTENHELM, Zeitschr. f physiol. Chem 1910, Bd. 70, S. 10. — E. S LONDON, A SCHITTENHELM und K. WIENER, ebenda 1911, Bd 72, S. 459, 1912, Bd 77, S. 77. W. JONES und A. E. RICHARDS, Journ of biol. Chem 1915, Vol. 20, p 25.

2) A TICHOMIROFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1885, Bd. 2, S. 518

3) A. KOSSEL, Zeitschr f physiol Chem. 1886, Bd 10, S. 248. — L. B. MENDEL und C. S. LEAWENWORTH, Amer. Journ of Physiol 1908, Vol 21, p. 77.

4) R. BURIAN und H. SCHUR, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1897, Bd. 23, S. 55.

5) F MIESCHER, Arch f. exper. Pathol. 1896, Bd 37, S. 130.

6) E. MASING (Zoologische Station Neapel), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 67, S. 161

chung neugebildeten Kerne stammt also hier aus dem im Eiplasma abgelagerten Vorrate, den die Natur in diesem Falle vorgesehen hat, wo offenbar die Schnelligkeit der chemischen Nukleinsäuresynthese mit der Zellteilung nicht Schritt halten kann[1].

Quantitative Bestimmung der Purinbasen in Organen und Nahrungsmitteln.

Mit Rücksicht auf die unter pathologischen Verhältnissen (insbesondere bei Gicht und uratischer Diathese) erfolgende Mehrausscheidung von Harnsäure, die sich von den Purinbasen der Nukleinsäuren herleitet, sind vielfach Versuche unternommen worden, den Purinbasengehalt von Organen, tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln nach erfolgter hydrolytischer Spaltung der darin enthaltenen Nukleinsäuren quantitativ zu bestimmen. Um dabei die lästige, auf die Kohlehydratkomplexe der Nukleinsäuren zurückzuführende Huminbildung hintanzuhalten, ist empfohlen worden, das aufzuschließende Material im Autoklaven mit Sulfitlösung 5 Stunden auf 160° zu erhitzen. Dabei erfolgt eine vollständige Abtrennung der Purinbasen aus ihrem Verbande, das Guanin pflegt sich beim Abkühlen vollständig in Flocken abzuscheiden, das Adenin kann durch Phosphoswolframsäure niedergeschlagen werden[2].

FELLENBERG[3] hat bei seinen zahlreichen Nahrungsmittelanalysen die Purinbasen nach erfolgter Hydrolyse durch Fällung mit Kupfersulfat und Bisulfit[4] niedergeschlagen. G. KOLLMANN[5] hat in meinem Laboratorium gezeigt, daß, wenn Nukleinsäuren einer Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure unterworfen und die Purinbasen mit möglichster Sorgfalt mittels einer Kombination einer Kupferbisulfitfällung einerseits, einer Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung andererseits bestimmt werden, es nicht gelingt, mehr als 70—80% der theoretischen, aus den neuen Strukturformeln LEVENES sich ergebenden Menge zu gewinnen. Es scheinen sonach bei diesem Vorgange durch sekundäre Zersetzungsvorgänge bei der Hydrolyse bedingte, nicht unerhebliche Verluste kaum vermeidlich zu sein. Die in den üblichen Nahrungsmitteltabellen enthaltenen Angaben über den Puringehalt von Nahrungsmitteln dürften sonach im allgemeinen zu niedrig bemessen sein. Ich werde bei Besprechung des Purinstoffwechsels noch Gelegenheit haben, auf diese Dinge zurückzukommen.

Der höchste Puringehalt animalischer Nahrungsmittel findet sich in zellkernreichen Organen, wie Leber, Milz, Thymus, Niere. Es ist bekannt, daß eine einzige Thymus-Mahlzeit (sogen. Kalbsbries) bei einem Individium mit gichtischen Neigungen unter Umständen einen schweren Gichtanfall zu provozieren imstande ist. An zweiter Stelle folgen Fische, Geflügel und Muskelfleisch. Am purinärmsten sind Fett, Milch und Eier. Von planzlichen Nahrungsmitteln sind Spinat, Salate und Kohlarten besonders purinhaltig, dagegen Kartoffeln, Leguminosen und Zerealien recht purinarm, noch purinärmer sind Früchte.

Therapeutische Anwendung der Nukleinsäuren.

Schließlich möchte ich Sie darauf aufmerksam machen, daß neuester Zeit die Nukleinsäuren auch eine direkte therapeutische Anwendung gefunden haben. So hat man z. B. versucht, chronische, verschleppte Malariaerkrankungen durch Injektion von Lösungen von nukleinsaurem Natron zu neuerlichem Aufflakern und zur Abheilung zu bringen[6]. Auch hat man vorgeschlagen, die progressive Paralyse mit tiefabgebauter Nukleinsäure (nach WIECHOWSKI) zu behandeln.

---

[1] Bezüglich der einschlägigen Fragen sei auf eine neue gründliche französische Monographie verwiesen: ÉLIANE LE BRETON ET GEORGES SCHAEFFER, Variations biochimiques du rapport nucleoprotoplasmatique au cours du développement embryonnaire. Paris, Masson Éditeur, 1923.

[2] R. FEULGEN (Labor. v. STEUDEL, Berlin), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1918, Bd. 102, S. 244.

[3] TH. v. FELLENBERG (Schweizer Gesundheitsamt, Bern), Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 88, S. 323.

[4] Nach KRÜGER und SCHITTENHELM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 45, S. 15.

[5] G. KOLLMANN (Abteil. f. physiol. Chemie, Wien), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144, S. 219.

[6] WILH. SCHLESINGER, Wiener Arch. f. innere Med. 1921, Bd. 2.

XII. Vorlesung.

Blutgerinnung.

Bevor wir nunmehr zu der Betrachtung des chemischen Aufbaues von Gewebsteilen und Geweben übergehen, muß sich unsere Aufmerksamkeit zunächst dem Blute zuwenden, dem geheimnisvollen Medium, das, wenn es auch nicht, wie man einst gemeint hatte, der Sitz des Lebens selbst ist, doch alles Lebende durchtränkt und mit dem für sein Gedeihen erforderlichen Nährmateriale versieht.

Diese erste Vorlesung, die wir dem Blute widmen, soll den Vorgängen der Blutgerinnung gelten, einer ebenso rätselhaften wie auffälligen Erscheinung, die so recht geeignet ist, auch dem Laien ad oculus zu demonstrieren, daß Blut »ein ganz besonderer Saft« sei.

Welche Anziehung das Problem der Blutgerinnung seit jeher auf den forschenden Menschengeist ausgeübt hat, ersieht man aus dem geradezu ungeheuren Umfange der einschlägigen Literatur. Ein Verzeichnis derselben in einer von MORAWITZ schon vor zwei Dezennien verfaßten Monographie[1]) umfaßt nahezu ein halbes Tausend Nummern. Man fragt sich unwillkürlich, ob man mit einem so unermeßlichen Aufwande an Forschungsarbeit einer postmortalen Veränderung nicht vielleicht allzu viel Ehre erwiesen hat. Darauf muß man wohl antworten, daß dies vielleicht für die Physiologen gelten mag, keinesfalls aber für die Pathologen. Vergegenwärtigen wir uns, welche Fülle wichtigster pathologischer Fragen das Gerinnungsproblem in sich schließt (Thrombose, Embolie, fibrinöse Pneumonie, kruppöse Membranen, exsudative und adhäsive Entzündung seröser Häute, Wundheilung, hämorrhagische Diathese usw.), so verstehen wir ohne weiteres, wieso es kommt, daß sich immer wieder Menschen finden, die mit zäher Beharrlichkeit der Natur dieselben neugierigen Fragen vorlegen, auf die sie bisher die Antwort in so konsequenter Weise verweigert hat.

Ich bezweifle sehr, daß heute irgendwo ein Mensch lebt, der das Gerinnungsproblem vollkommen beherrscht und alles Wissenswerte gelesen und assimiliert hat, was darüber geschrieben worden ist und was in einem wahren Wirbel von Namen, Begriffen, Abstraktionen, Definitionen und Widersprüchen den Kopf eines jeden Adepten, der sich darein vertieft, schwindeln macht. — Fürchten Sie darum nicht, daß ich Sie mit einer Auseinandersetzung dieser Materie allzusehr beschweren werde. Ich kann innerhalb der Grenzen, die diesen Vorlesungen gesteckt sind, gar nicht daran denken, den Entwicklungsgang der Gerinnungslehre vor Ihnen erstehen zu lassen und den vielen, vielen Forschern gerecht zu werden oder auch nur ihre Namen zu nennen, welche derselben ihre Arbeit gewidmet haben. Ich kann nichts anderes tun, als zu versuchen, den heutigen Stand der Gerinnungslehre in großen Zügen zu skizzieren.

---

[1]) P. MORAWITZ, Ergebn. d. Physiol. 1906, Bd. 4, S. 307—422.

Wer eingehendere Belehrung wünscht, sei auf die ausführlichen Monographien von MORAWITZ sowie auch auf den durch seine Klarheit ausgezeichneten Artikel verwiesen, den HAMMARSTEN, einer der besten Kenner dieses Gegenstandes, demselben in seinem Lehrbuche gewidmet hat[1].

Das Blut besteht bekanntlich aus einer Suspension von roten und weißen Blutkörperchen sowie von Blutplättchen in einer gerinnbaren Flüssigkeit, dem Blutplasma. Im allgemeinen pflegt das Säugetierblut innerhalb weniger Minuten, nachdem es die Ader verlassen hat, zu gerinnen. Dabei scheidet sich ein schwerlöslicher Eiweißkörper, das Fibrin, ab. Läßt man die Abscheidung in der Ruhe vor sich gehen, so gesteht das Blut zu einer gallertigen, die Blutkörperchen einschließenden Masse, dem Blutkuchen. Dieser zieht sich allmählich zusammen und preßt eine klare, gelbliche Flüssigkeit, das Blutserum, ab. Schlägt man das frisch aus der Ader gelassene Blut mit einem Stäbchen, so scheidet sich das Fibrin in Form einer fädig-faserigen Masse ab, welches durch anhaltendes Waschen mit Wasser von Serumbestandteilen sowie vom anhaftenden roten Farbstoffe größtenteils befreit werden kann. Das vom Fibrin befreite, »defibrinierte« Blut besteht dann aus einer Suspension von Blutkörperchen im Serum; Blutserum = Blutplasma — Fibrinogen (Muttersubstanz des Fibrins).

Fibrinogen.

Beginnen wir mit der Betrachtung des Fibrinogens.

Dasselbe ist ein globulinartiger Eiweißkörper, der aber außerordentlich leicht aussalzbar ist; er wird schon durch Halbsättigung mit Kochsalz sowie durch Ammonsulfat bereits vor Beginn der Serumglobulinfällung niedergeschlagen. Die Darstellung aus Oxalatplasma (d. h. aus Blutplasma, dessen natürliche Gerinnung durch einen Zusatz von kalkfällendem Kaliumoxalat gehemmt worden ist) beruht auf diesem Prinzip. Man kann das durch ein Neutralsalz ausgesalzene Fibrinogen vermöge des dem Niederschlage anhaftenden Salzes durch Wasser wieder in Lösung bringen und die Lösung wiederum aussalzen. Man erhält so schließlich eine reine Fibrinogenlösung, welche bei 52—56° gerinnt. Eine salzarme Fibrinogenlösung kann durch einen passenden Zusatz von Kaliumchlorid zur Gerinnung gebracht werden.

Bei der Gerinnung verwandelt sich das Fibrinogen in Fibrin, einen faserigen, weißen Eiweißkörper. Derselbe ist unlöslich in Wasser, schrumpft in Alkohol und quillt in Säuren gallertig auf. Hält man frisch gefälltes Fibrin längere Zeit bei 40° in einer verdünnten Salzlösung, so kann es teilweise in Lösung gehen, was auf der Wirkung ihm anhaftender proteolytischer Fermente beruht.

[M]engenverhältnisse des [Fi]brinogens [im] Plasma.

Auf dem Umstande, daß das Fibrinogen sehr leicht, und zwar noch vor Beginn der Globulinfällung, von Ammonsulfat ausgesalzen wird, beruht eine Methode zur quantitativen Bestimmung desselben, die seinerzeit im Hofmeisterschen Laboratorium ausgearbeitet worden ist[2]). Dieselbe hat es ermöglicht, die Bedingungen, unter welchen das Fibrinogen in vermehrter oder verminderter Menge im Blute auftritt, kennen zu lernen.

---

1) **Literatur über Blutgerinnung:** P. MORAWITZ, a. a. O., und Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 2 II. S. 40—69. — O. HAMMARSTEN, Lehrb. d. physiol. Chemie 1910, 7. Aufl., S. 242 u. 294ff.; vgl. auch BORUTTAU, Nagels Handb. d. Physiol., 1910, Ergänzungsband 70—78. — C. OPPENHEIMER, Die Fermente, 3. Aufl. Leipzig 1910, S. 318 bis 335. — L. LÖB, Biochem. Zentralbl. 1907, Bd 6, S. 829, 889. — P. MORAWITZ, Handb. d. biochem Arbeitsmeth., 1911, 1. Aufl., Bd. 5, I, S. 222—280; Neue Aufl., IV. Teil, Bd. 3, S. 187—262; Handb. d. Biochemie 1925, Bd. 4, S. 44—77.

2) W. REYE, Inaug.-Dissert. Straßburg 1898.

W. STARLINGER[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, daß die quantitative Bestimmung des Fibrinogens recht verschiedene Werte gibt, je nachdem man etwa von durch Hirudin (Blutegelextrakt) ungerinnbar gemachtem Blute oder von Zitratplasma ausgeht; erst die Kombination beider ergebe ein einigermaßen richtiges Bild des physikalisch-chemischen Zustandes des Blutes als Ausdruck des fließenden Überganges der einzelnen Plasmaeiweißfraktionen ineinander.

Schon den Ärzten vergangener Jahrhunderte war bei ihren erfolgreichen Bemühungen, ihre Patienten durch ausgiebige Aderlässe von allen Beschwernissen, die mit dem Erdendasein nun einmal untrennbar verbunden sind, endgultig zu befreien, die »Crusta phlogistica« namentlich bei entzündlichen Erkrankungen aufgefallen, ein speckiges, voluminöses Gerinnsel, das sich auf der Oberfläche eines vor der Gerinnung schnell sedimentierenden Aderlaßblutes bildet. Es hat sich nunmehr ergeben, daß der Fibringehalt des Blutes großen Schwankungen unterworfen ist. So hat man z. B. beim Erysipel, Scharlach, akuten Rheumatismus, bei Pneumonie und Staphylokokkeninfektionen verschiedener Art, ebenso auch bei Syphilis eine »Hyperinose« oder Vermehrung des Fibringehaltes im Plasma oft beobachtet, bei vielen anderen Infektionskrankheiten dagegen regelmäßig vermißt. Von der Meinung, das Fibrinogen stamme aus den zerfallenen Leukozyten, ist man abgekommen, denn abgesehen davon, daß die Menge der weißen Blutkörperchen diejenige des Fibrinogens nicht decken könnte, wird eine Vermehrung des letzteren bei der Leukämie vermißt Als Ursprungsort des Fibrinogens scheint vor allem die Leber und das lymphoide Gewebe in Betracht zu kommen, der Darm vielleicht nur durch seinen Gehalt an letzterem[2]). Auch das Knochenmark scheint in keiner unmittelbaren Beziehung zur Fibrinogenbildung zu stehen

Zu einer Vermehrung des Fibrinogens scheint es aber immer dann zu kommen[3]), wenn irgendwo im Körper Zellen in großem Umfange zugrunde gehen und ihr Zellmaterial dem Abbau preisgeben, als dessen erste Stufe möglicherweise das Fibrinogen im Blutplasma auftritt. In erster Linie wird es minderwertiges Zellmaterial sein, das auf mäßige Reize mit Zerfall reagiert. Es gelingt vielfach durch Röntgenbestrahlung, penetrierende thermische Reize, Tuberkulin und durch parenterale Beibringung von Proteinkörpern eine Vermehrung des Fibrinogens und eine Beschleunigung der Gerinnung herbeizuführen. — Eine enorme Vermehrung des Fibrinogens im Blute von Kaninchen ist nach Unterbindung des Pankreasganges beobachtet worden, sonderbarerweise geht dieselbe in diesem Falle mit einer starken Verzögerung der Blutgerinnung einher[4]).

Wenn die Leukozyten auch nicht die Quelle des Fibrinogens sind, soll doch angeblich eine Vermehrung derselben eine Hauptbedingung für das Zustandekommen einer richtigen »Crusta phlogistica« sein. — Eine solche ist z. B. bei einfacher, unkomplizierter Influenza stets vermißt worden; dagegen wurde eine kräftig ausgebildete Crusta phlogistica bei mit Pleuritis und Pneumonie komplizierten Fällen bemerkt[5])

[1]) W. STARLINGER (Med. Klinik Ortner in Wien), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 140, S 203.

[2]) Vgl. die Arbeiten von LANGSTEIN und MEYER, PFEIFFER, P. Th. MÜLLER, R WINTERNITZ, MORAWITZ und REHN, MATHEWS, DASTRE, DOYON, WOLF u a.

[3]) A FRISCH und W. STARLINGER (Med. Klinik Ortner in Wien), Zeitschr. f. exp. Med 1921, Bd. 24

[4]) K. HIRUMA (Chem. Abt. Virchow-Krankenhaus in Berlin), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139

[5]) A. RODELLA (Klinik Stähelin, Basel), Med. Klinik 1919.

Der Fibrinogengehalt des normalen menschlichen Blutes beträgt nur etwa 0,3—0,6 %; bei Sepsis, Pneumonie u dgl. wurden Werte von 0,9 % und darüber beobachtet; sehr niedrige Werte kommen bei chronischen Leberleiden vor[1]). Wird das Blut von Tieren nach MAGENDIE und DASTRE künstlich fibrinogenfrei gemacht, indem man es portionenweise aus der Ader läßt, defibriniert und wieder in das Gefäßsystem injiziert, so erfolgt innerhalb kurzer Zeit eine Neubildung des Fibrinogens.

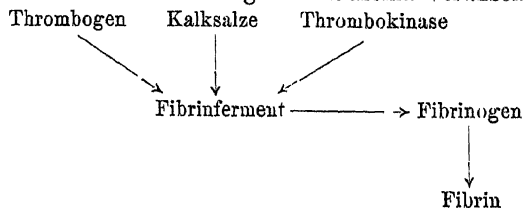
Diese Regeneration des Fibrinogens soll jedoch, wie NOLF beim Frosch gezeigt hat, ausbleiben, wenn die Leber vorher exstipiert worden ist. Auch soll die nach Leberläsionen verschiedener Art (wie z. B. nach Phosphorvergiftung, Injektion von Paraffin in die Arteria pancreatico-duodenalis, Anlegung einer Eckschen Fistel) beobachtete Gerinnungshemmung zum mindesten teilweise auf Fibrinogenmangel zu beziehen sein[2]).

Das Fibrinferment.

Als Ursache der Blutgerinnung hat man viele Jahrzehnte lang ganz allgemein das »Fibrinferment« angesehen. Zur Gewinnung desselben pflegte man nach ALEXANDER SCHMIDT in der Weise vorzugehen, daß Blut mit dem Vielfachen seines Volumens Alkohol gefällt und einige Monate stehengelassen wurde. Dabei wurde allmählich die ganze Eiweißmasse des Blutes koaguliert Wurde dann das Koagulum vorsichtig über Schwefelsäure getrocknet, so konnte man durch Mazeration mit Wasser hinterher das »Fibrinferment« extrahieren; d. h. die Flüssigkeit enthielt ein unbekanntes, durch Erhitzen zerstörbares Agens, welches imstande ist, eine Fibrinogenlösung zur Gerinnung zu bringen.

Auf die mannigfachen älteren theoretischen Vorstellungen über die Wirkungsart des Fibrinferments, die insbesondere an die Namen von A. SCHMIDT, PEKELHARING, WOOLDRIDGE, LILIENFELD, ARTHUS usw. geknüpft sind, gehe ich hier nicht ein, sondern begnüge mich damit, Ihnen die modernen Vorstellungen zu entwickeln, zu denen MORAWITZ[3]), SPIRO und FULD[4]) und einige andere Autoren hinsichtlich der Entstehung des Fibrinfermentes gelangt sind.

[Ger]innungs[the]orie von [Mo]rawitz und [Fu]ld-Spiro.

Nach den im großen und ganzen untereinander übereinstimmenden Ansichten dieser Autoren wäre die Entstehung des Fibrinfermentes (Thrombins) ein komplizierter Vorgang, bei dem mindestens dreierlei Faktoren beteiligt sind. das Thrombogen (Plasmozym), die Thrombokinase (= Cytozym) und Kalksalze. Das fertige Ferment wäre dann erst befähigt, das Fibrinogen zur Gerinnung zu bringen. Der Gerinnungsvorgang würde demnach durch folgendes Schema veranschaulicht:

[1]) G. H. WHIPPLE, Amer. Journ. of Physiol. 1914, Bd. 33. — G. MADRAKOWSKI und V. ORATOR, Wiener klin Wochenschr. 1917.

[2]) Vgl. DOYON, MOREL und KAREFF, C. R Soc. de Biol. 1906, Tome 60, p. 681, 860, 862 und Journ. de Physiol. 1906, Tome 8, p 783.

[3]) P. MORAWITZ, Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 4, S. 381; Bd 5, S. 133 und Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 1.

[4]) E. FULD und K. SPIRO, Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 5, S. 171.

Was zunächst die Rolle des Kalkes betrifft, ist die Notwendigkeit desselben für den Gerinnungsvorgang insbesondere von ARTHUS und PAGÈS betont worden. Auch wissen wir, daß kalkfällende Salze, wie das Natriumfluorid, Oxalate und Zitrate gerinnungshemmend wirken. Im Sinne obiger Anschauungen wäre die Anwesenheit von Kalksalzen nur für die erste, nicht aber für die zweite Phase des Gerinnungsvorganges notwendig. Auch ist dies nicht etwa in dem Sinne zu verstehen, daß das Fibrinferment eine »Kalkverbindung« sei. Es ist vielmehr von HAMMARSTEN u. a. gezeigt worden, daß eine kalkfreie Fibrinogenlösung durch kalkfreies fertiges Fibrinferment zur Gerinnung gebracht werden kann[1].

Man hat die Blutgerinnung von jeher mit der Unversehrtheit der Leukozyten und Blutplättchen in Zusammenhang gebracht und die vielfach gemachte Beobachtung, daß das Blut ungeronnen bleibt, solange es mit dem gänzlich intakten Gefäßendothel in Berührung steht oder wenn es sehr vorsichtig unter Öl oder in paraffinierten Gefäßen aufgefangen wird, auf eine den Gerinnungsvorgang begleitende Schädigung dieser korpuskulären Elemente bezogen. Im Sinne der in Rede stehenden Theorie würde nun die »Thrombokinase« (ein thermolabiles und durch Alkohol fällbares Agens unbekannter Art) aus zelligen Elementen stammen, und zwar aus Leukozyten, Blutplättchen, jedoch auch aus Gewebszellen[2].

Rolle der Blutplättchen

Was die Blutplättchen anbelangt, haben zahlreiche Beobachter dieselben zur Blutgerinnung in Beziehung gebracht; diese tritt in der Tat unter dem Einflusse der Blutplättchen rascher und stärker ein. Doch ist wohl zu beachten, daß die Gerinnung auch bei Abwesenheit derselben erfolgen kann, wie dies im Blute mancher Vögel sowie in der Lymphe beobachtet worden ist. Man hat ferner bemerkt, daß Blutplättchenemulsionen nach einiger Zeit spontan eine gelatinöse Gerinnung erfahren[3]. Die im Verlaufe von perniziösen Anämien sowie von Purpura hämorrhagica u. dgl. gelegentlich beobachtete verminderte Gerinnbarkeit des Blutes ist auch mit einer starken Verminderung der Blutplättchenmenge in Zusammenhang gebracht worden[4]. Die Blutplättchen sind äußerst labile Gebilde und namentlich gegen Alkali höchst empfindlich. DEETJEN[5] hat, um lebende Blutplättchen bequem beobachten zu können, Blut aus einem Einschnitt in die Fingerbeere auf einen Objektträger und unter ein Deckgläschen aus Quarz gebracht, da schon die vom gewöhnlichen Glase abgegebenen minimalen Alkalimengen schädlich wirken. Auch in paraffinierten Gefäßen kann Blut aufgefangen werden, ohne daß seine Blutplättchen zugrunde gehen. Es wird behauptet, daß die normale Blutgerinnung damit in Zusammenhang stehe, daß das Blut beim Austritte aus den Gefäßen durch Abgabe von Kohlensäure alkalisch wird, weswegen es auch gelingen soll, die Gerinnung hintanzuhalten, wenn man das frische Blut mit einer Kohlensäureatmosphäre überlagert.

---

[1]) Vgl. insbesondere die Arbeiten von HAMMARSTEN, ARTHUS, PAGÈS, GREEN, RINGER und SAINSBURY, PEKELHARING, LILIENFELD, WOOLDRIDGE, SABATANI, HORNE, FLEIG und LEFÈBRE.

[2]) Vgl. die Arbeiten von BIZZOZERO, HAYEM, LILIENFELD, SCHWALBE, DELEZENNES, BURKER (Pflügers Arch. Bd. 102, S. 36), VINCI und CHRISTONI (Arch. internat. de Physiol. 1909, Bd. 8, S. 104), LE SOURD et PAGNIEZ (Journ. de Physiol. 1909, Bd. 11, 1).

[3]) SCHITTENHELM und BODONG, Arch. f. exp. Pathol. 1906, Bd. 54, S. 222.

[4]) STEIGER, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Bd. 26.

[5]) H. DEETJEN (Institut für Krebsforschung), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 63, S. 1.

Wird Oxalatplasma durch Filtration durch ein Berkefeldfilter von Blutplättchen befreit, so gerinnt es nicht mehr auf Kalkzusatz. Wird dagegen unfiltriertes Oxalatplasma mit Kalziumchlorid versetzt, so kommt es zu einem Zerfalle von Blutplättchen und zu einem Freiwerden gerinnungserregender Substanzen Die Schwergerinnbarkeit des Vogelblutes scheint mit seinem Mangel an Blutplättchen zusammenzuhängen[1])

Intravenöse Injektion melaninartiger Substanzen[2]) (wie Tumormelanin, Melanin aus dem Tintenbeutel der Cephalopoden, Melanoidine und Huminsubstanzen) hemmt die Blutgerinnung infolge Verminderung der Zahl von Blutplättchen durch Adsorption derselben an die fremde Substanz.

Der Gedanke liegt nahe, die zweifellos mächtige gerinnungsfördernde Wirkung der Blutplättchen therapeutisch zum Zwecke der Blutstillung zu verwerten, und es liegen auch bereits einige Beobachtungen vor, welche Versuche in dieser Richtung nicht aussichtslos erscheinen lassen[3])

Rolle der Leukozyten.

Außerordentlich zahlreich sind die Angaben uber die Beteiligung der Leukozyten beim Gerinnungsvorgange. Während aber die älteren Autoren dabei meist einen Zerfall der Leukozyten im Auge hatten, wurde später ein Austritt von Zellbestandteilen (»Plasmoschise« nach LOWIT) bzw. ein sekretorischer Vorgang[4]) in Betracht gezogen. Recht instruktiv sind in dieser Hinsicht Beobachtungen uber den Gerinnungsvorgang bei Wirbellosen[5]). So hat man bei manchen Echinodermen und Crustaceen bemerkt, daß die amöboiden Blutzellen sich zunächst agglutinieren, einander gegenseitig mit ausgestreckten Fortsätzen festhalten und zu einer Art Plasmodium verschmelzen, worauf sich erst darin ein Netzwerk von Fibrinfäden um sie herum bildet. DUCCESCHI[6]) sah, daß die mit Kokain narkotisierten Leukozyten sich nicht agglutinierten, sich vielmehr mit eingezogenen Pseudopodien zu Boden senkten.

hrombokinan und zymoplastische Substanzen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß man nicht nur aus Leukozyten und Blutplättchen, sondern auch aus anderen Organen, am reichlichsten anscheinend aus keimreichen Geweben Thrombokinasen extrahieren kann[7]) Angaben uber dieselben kommen unter den verschiedensten Namen in der Literatur in großer Zahl vor, z B. gehören die »Gewebsfibrinogene« von WOOLDRIDGE, das Zytozym von FULD und SPIRO, die Koaguline von LEO LOEB, die thromboplastischen Substanzen von NOLF hierher[8]). L LOEB spricht ihnen eine gewisse Spezifität zu, insofern »Koaguline« der einen Tierart dem Fibrinogen einer anderen gegenüber versagen können, auch scheinen Gewebskoaguline mit den Leukozytenkoagulinen nicht ganz identisch zu sein. Es wäre wohl heute noch eine vergebliche Mühe, so mangelhaft

---

1) W. CRAMER und H. PRINGLE, Quart. Journ. exp. Physiol. 1913, Vol. 6. — BORDET und DELANGE, Anat. Institut Pasteur 1912, Bd. 26

2) O ADLER und W. WIECHOWSKI (Prag), Arch. f exp Path 1922, Bd. 92, S. 22.

3) H. RIEDL, Wiener klin. Wochenschr 1915 Stillung einer Lungenblutung bei einem Hämophilen durch intravenöse Injektion von »Koagulen« (Hoffmann-la Roche), einem wasserlöslichen, thermostabilen, sterilisierbaren Präparat aus Blutplättchen.

4) Vgl. insbesondere die Arbeiten von ARTHUS und DASTRE.

5) Vgl die **Literatur über Gerinnungsvorgänge bei Wirbellosen:** O v. FÜRTH, Vergleich. chem. Physiol der niederen Tiere, Jena 1903, S. 46 u. 84 ff., sowie zahlreiche Publikationen von LEO LOEB und dessen Sammelref. Biochem. Zentralbl 1907, Bd. 6, S. 829, 866; vgl auch L. LOEB, Pflügers Arch. 1910, Bd. 131, S. 465

6) DUCCESCHI, Arch. ital. de Biol. 1903, Vol. 39, p. 211 und Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 3, S 381

7) Vgl. auch die Angaben von TH. R. BOGGS (Arch. f. klin. Med. 1904, Bd 79, S. 547) über den Kinasegehalt in den Blutkörperchen.

8) L. LOEB, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 9, S. 185; Virchows Arch. 1904, Bd. 176, S. 10 u. a. O. — L LOEB und M. S. FLEISHER, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 169.

charakterisierte Dinge in ein System bringen zu wollen. Immerhin hebt sich wenigstens eine Kategorie, diejenige der vielgenannten »zymoplastischen Substanzen« von ALEXANDER SCHMIDT (insofern dieselben alkohollöslich und hitzebeständig sind), von den alkoholunlöslichen und thermolabilen Thrombokinasen scharf ab.

Die Wirkung der Thrombokinasen läßt sich vielfach an der Bildung intravaskulärer Gerinnungen nach intravenöser Injektion von Gewebsextrakten demonstrieren Einen hierher gehörigen lehrreichen Versuch hat auch DELEZENNES angegeben· Wird Vogelblut derart aufgefangen, daß jede Beruhrung desselben mit den Geweben vermieden wird, so gelingt es, aus demselben ein Plasma durch Zentrifugieren zu gewinnen, das bis zur beginnenden Fäulnis ungeronnen aufbewahrt werden kann. Wird jedoch diesem Plasma etwas Gewebssaft hinzugefügt, so gerinnt es alsbald, und es läßt sich zeigen, daß die Gerinnung in jenen Regionen einsetzt, wo sich Anhäufungen von Leukozyten finden.

Eine interessante Zweckmäßigkeitseinrichtung des Organismus ist die Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach hochgradigen Blutverlusten. Die Rettung gar manches Verwundeten, dessen rotes Lebensnaß aus einem verletzten Blutgefäße unrettbar versickert wäre, ist dieser Einrichtung zu danken, deren Mechanismus von VAN DER VELDEN[1]) dahin gedeutet wird, daß der Blutverlust Hydrämie bewirkt, und daß die Gewebsflüssigkeit, welche in die Gefäße einströmt, um dieselben zu füllen, viel Thrombokinase mit hineinschwemmt

Schwerer zu deuten sind Beobachtungen über die hämostyptische Wirkung der Gliederabschnürung Seit den Zeiten der hippokratischen Schule ist venöse Stauung zu Zwecken der Blutstillung verwandt worden VAN DER VELDEN konnte nun tatsächlich nicht nur in dem Kapillarblute der teilweise gestauten Extremität, sondern auch in demjenigen des freien Rumpfkreislaufes eine starke Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nachweisen Es scheint, daß die temporare Abbindung von Gliedmaßen zu jenen therapeutischen Maßnahmen zahlt, die bei richtiger Anwendung zu praktischen Erfolgen fuhren konnen[1]), daher einige Aufmerksamkeit verdienen

Es lag nahe, den Versuch zu machen, Präparate von Thrombokinase« zur Blutstillung zu verwenden BATELLI[2]) hat solche in der Weise dargestellt daß er Wasserextrakte aus tierischen Lungen mit Essigsäure fällte, sodann den Niederschlag mit Soda genau neutralisiert und mit etwas Alkohol vermengt, bei niedriger Temperatur trocknete Die Anwendung zur Blutstillung erfolgt in der Weise, daß man einen mit dem Pulver bestaubten Tampon auf die Wunde druckt Das »Hämostatikum Fischl« ist ein Salzextrakt aus Lungen, der bei außerlicher Applikation durch Tamponade bei parenchymatösen Blutungen, ja sogar auch bei Hämophilie wirksam sein soll[3])

Beziehung der Lipoide zur Blutgerinnung.

Nach der Meinung mancher Autoren[4]) wären die Lipoide des Blutes und der Organe mit den (alkohollöslichen und thermostabilen) zymoplastischen Substanzen identisch Doch gehen die Ansichten über diesen Gegenstand noch sehr weit auseinander. Nach E. FREUND[5]) soll die Glyzerinphosphorsäure, die beim Zerfalle der Lezithide auftritt, bei den Gerinnungsvorgängen angeblich eine Rolle spielen Ein japanischer Autor[6]) hält jene Substanz im Blute, welche imstande ist, das »Prothrombin« in Thrombin zu verwandeln, für Kephalin (s. oben Vorl IX); dieses soll aber nicht imstande sein, Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln. — Es wird an-

---

[1]) R VAN DER VELDEN, Zeitschr. f. exp. Pathol. 1911, Bd. 8, S. 483

[2]) F. BATELLI (Genf), C R. Soc. de Biol. 1910, Vol. 68, p 789

[3]) R. FISCHL (Prag), Arch. f Kinderheilk. 1916. Bd. 65

[4]) W H HOWELL, Journ. of Physiol 1911, Vol. 29; Americ. Journ. of Physiol. 1912, Vol 31. — E. ZAK (Pharmakol Institut Wien), Arch f. exp Pathol. 1912, Bd. 70. — F. RUMPF (Poliklinik, Freiburg i B), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd 55. — J. BORDET und L. DELANGE (Brüssel), Arch f exp. Pathol. 1913, Bd. 71. — C A PEKELHARING, Zeitschr f. physiol. Chem. 1914, Bd 89

[5]) E. FREUND, Wiener klin. Wochenschr 1910.

[6]) K KAWASHIMA (Laborat von Kakiuchi, Tokyo), Tokyo Biochem. Journ Bd. 3, S. 91.

gegeben, daß die Gerinnung von Oxalatplasma durch Organextrakte entsprechend ihrem Fettgehalt beschleunigt werde[1]) u. dgl. m

Nolfsche Gerinnungstheorie.

Es sind gegen die oben erörterten Blutgerinnungstheorien mancherlei Einwände geltend gemacht worden. Die Fortschritte der Kolloidchemie, insbesondere der Lehre von der gegenseitigen Ausfällbarkeit von Kolloiden in Abhängigkeit von ihrer elektrischen Ladung, konnten auch auf die Vorstellungen über das Wesen der Blutgerinnung nicht ohne Einfluß bleiben. Meiner Empfindung nach bedeutet der Übergang von der chemischen Schematisierung zu einer physikalisch-chemischen Auffassung des Problems, wie er insbesondere in den Arbeiten von NOLF[2]) und von RETTGER[3]) zum Ausdruck gelangt, einen ganz wesentlichen Fortschritt

Man könnte dementsprechend (anlehnend an Vorstellungen, die seinerzeit von SPIRO und ELLINGER[4]) entwickelt worden sind) annehmen, daß das Wesen der Blutgerinnung auf einer Störung eines an sich labilen Gleichgewichtes und der gegenseitigen Ausfällung mehrerer Kolloide durch einander beruht. Seiner Menge nach steht dabei sicherlich das Fibrinogen weitaus im Vordergrunde. Unter Verwertung jenes umfangreichen Beobachtungsmaterials, welches in der Theorie von FULD-SPIRO und MORAWITZ seinen Ausdruck findet, könnte man das Thrombogen und Thrombozym als jene Kolloide ansehen, welche neben dem Fibrinogen hier in Betracht kommen und auch die gerinnungsbefördernde Wirkung der Kalksalze, von der ja die neuere Kolloidchemie so viel zu berichten weiß, spielt dabei offenbar mit Es ist nun klar, daß ein so labiles Gleichgewicht, wie es eine Fibrinogenlösung im Plasma darstellt, durch die mannigfachsten physikalischen und chemischen Faktoren im Sinne einer verminderten oder erhöhten Stabilisierung beeinflußt werden kann; wir werden z. B. ohne weiteres verstehen, daß die Berührung mit den Unebenheiten einer Wandfläche oder mit einem in dem System auftretenden Niederschlag einer schwerlöslichen Substanz, oder aber der Zusatz eines so komplexen Substanzgemenges, wie es ein »zymoplastischer« Organextrakt ist, das Gleichgewicht zu stören geeignet ist. Ob allerdings in einem solchen Vorstellungskreise für den Begriff eines »Fibrinferments« überhaupt noch Platz ist, ist sehr fraglich.

Kristallisationsvorgänge bei der Gerinnung

Eine Klärung der Blutgerinnungsfrage im Sinne der soeben erörterten Auffassung ist durch Beobachtungen über die Abscheidung des Fibrins in kristallähnlichen Bildungen im Laufe des letzten Dezenniums erzielt worden. Nachdem bereits EBERTH und SCHIMMELBUSCH bemerkt hatten, daß die Abscheidung des Fibrins mit dem Auftreten nadelförmiger Gebilde einhergeht, haben STÜBEL, KREIDL sowie HEKMA mit Hilfe des Ultramikroskops sorgfältige Beobachtungen in der genannten Richtung angestellt[5]). Wird z. B. die Gerinnung eines Bluttropfens durch Auffangen

---

[1]) K. SCHILLING (Med. Klinik Freiburg i. Br), Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 95, S 220.

[2]) A. NOLF (Laborat. de Physiol. Liège), Arch internat. de Physiol. 1908, Tome 5, p. 1, 115, 306; 1909, Tome 7, p. 280, 379, 411.

[3]) L RETTGER (Physiol. Laborat. Johns Hopkins Univers.), Amer. Journ. of Physiol. 1909, Tome 24, p. 406

[4]) K. SPIRO und A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1897, Bd. 23, S. 121, vgl. auch J. MALLANBY (Cambridge), Journ of Physiol 1909, Vol 38. — ISCOVESCO, C. R. Soc de Biol 1906, Tome 60 u 61 — U. FRIEDEMANN und FRIEDENTHAL, Zeitschr. f. exp Pathol., 1906, Bd. 3.

[5]) H. STÜBEL, Pflügers Arch 1920, Bd. 181, S. 285. — HEKMA, Biochem. Zeitschr. 1914—1916, Bd. 62—65, 73, 74, 77.

auf einer Paraffinschicht hintangehalten, so treten erst längliche Ultramikronen auf, sodann entstehen durch das Zusammentreten mehrerer solcher Teilchen kristallähnliche Bildungen, aus denen schließlich durch Zusammenkleben die Fibrinfäden hervorgehen. Nach HEKMA ist das Fibrin im Blute präformiert und hat die Gerinnung nichts mit einem Fermentvorgange zu tun. Das Fibrin soll im Blute als Alkalihydrosol im gequollenen Zustande vorhanden sein und das Wesen der Gerinnung in einem Entquellungsvorgange zu suchen sein, indem die »Mizellen« (mit welchem Namen das System Fibrin + Elektrolyt + Wasser bezeichnet wird) unter Verlust von Quellungswasser abschwellen. Die erste Phase der Gerinnung, welche einem Übergange aus dem Alkalihydrosol in den einfachen Hydrosolzustand entspricht, ist dadurch charakterisiert, daß jedes Einzelmizell im entquollenen Zustande eine langgestreckte kristallähnliche Gestalt annimmt. Es soll sich aber nicht um einen »eigentlichen Kristallisationsvorgang« handeln[1]. (Ich meine allerdings, daß, seitdem wir in die Welt der »flüssigen Kristalle« Einblick gewonnen haben, die Frage, ob wir dergleichen Dinge Kristalle nennen wollen oder nicht, ihre Bedeutung verloren hat, um eine Orientierung nach bestimmten Achsenrichtungen handelt es sich doch auf jeden Fall.) Die gerinnungsbefördernde Wirkung von Leukozyten, Blutplättchen und Gewebszellen soll nun einfach darauf beruhen, daß sie einerseits saure Agentien (wie Nukleinsubstanzen), andererseits aber quellbare wasserentziehende Substanzen (wie die Phosphatide) bei ihrem Zerfall in Freiheit setzen und so einen Entquellungsvorgang einleiten.

Die ganze Frage ist ja noch nicht erledigt; aber es ist immerhin die Aussicht vorhanden, daß die Tage des »Fibrinferments« gezählt seien, und daß es bald mitsamt dem ganzen zugehörigen Rattenkönig unklarer, komplizierter und unerquicklicher Theorien der Vergangenheit angehören werde, wenn ihr auch gegenwärtig noch manche Verteidiger erstehen, so z. B. WOHLISCH[2] (der sich ganz auf den Standpunkt der alten Fibrinfermentlehre und der Spezifität der Kalziumwirkung im Sinne von HAMMARSTEN und PEKELHARING stellt). — Dagegen sehen STUBER und TANNHAUSER[3] im »Fibrinferment« die Wirkung eines dehydratisierenden Eiweißgemisches, das dem Fibrinogen durch Quellung sein Lösungsmittel entzieht. Die Feststellung, daß der Effekt sich auch durch semipermeable Membranen hindurch vollzieht, spricht sicherlich nicht für dasjenige, was man sich gewöhnlich unter einem »Ferment« vorstellt. — Auch die Ideen von HERZFELD und KLINGER[4] mögen hier nicht unerwähnt bleiben. Dieselben stellen sich vor, daß die Stabilität des Fibrinogens in seinen Lösungen durch eine Adsorptionshülle von Eiweißabbauprodukten bedingt ist, und daß das Thrombin (vielleicht auf hydrolytischem Wege) befähigt sei, ihm diese Adsorptionshülle zu entziehen.

---

[1] Auch die Veränderungen, die sich unter pathologischen Bedingungen im ultramikroskopischen Bilde der Blutgerinnung vollziehen, sind eingehend studiert worden. — S. MASUDA (Laborat. von Mangold), Arch. f. exp. Pathol. 1925, Bd. 105, S. 124; Pflügers Arch. 1925, Bd. 207, S. 180.

[2] E. WOHLISCH (Würzburg), Zeitschr. f. exp. Med. 1923/24, Nr. 40 und frühere Arbeiten.

[3] B. STUBER und G. TANNHAUSER (Med. Klinik Freiburg i. B.), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 149, S. 374.

[4] HERZFELD und KLINGER (Zürich), Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 71, S. 391; 1916, Bd. 75, S. 145; 1917, Bd. 82, S. 289.

Unaufgeklärt, jedoch vielfach beobachtet, sind die Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung. Im Verlaufe schwerer Lebererkrankungen, cholämischer Zustände u. dgl. ist vielfach eine erhöhte Neigung zu Blutungen, eine Art hämorrhagischer Diathese, beobachtet worden[1]. Es ist DOYON, GAUTIER und anderen französischen Autoren[2] auch vielfach gelungen, eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes durch experimentelle Schädigungen der Leberfunktion künstlich herbeizuführen, so durch Leberexstirpation beim Frosch, durch hepatotoxisches Serum, durch Injektion von Atropin in den Ductus choledochus, von Galle in eine Mesenterialvene oder von geschmolzenem Paraffin in die Arteria pancreaticoduodenalis u dgl. Auch nach Anlegung einer Eckschen Fistel, nach Chloroformnarkose und bei Phosphorvergiftung[3] ist ein vermindertes Gerinnungsvermögen des Blutes bemerkt worden. Inwieweit es sich dabei etwa ausschließlich um eine Fibrinogenverminderung (s. oben) oder aber um eine Stabilisierung des vorhandenen Fibrinogens infolge des Auftretens gerinnungshemmender Substanzen handelt, ist nicht klargestellt Ein »Antithrombin« läßt sich durch physiologische Kochsalzlösung aus der Leber (insbesondere nach wiederholtem Durchfrieren derselben) extrahieren[4] oder auch aus der durchbluteten Leber ausschwemmen NOLF[5] nimmt in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren an, daß die Leberendothelien befähigt sind, ein »Antithrombin« in das Blut hineinzusezernieren Wird das Blut eines hungernden Hundes durch eine überlebende Hundeleber durchgeleitet, so wird zunächst kein Antithrombin gebildet; wohl aber setzt die Antithrombinsekretion ein, wenn dem Durchblutungsblute etwas Pepton zugefügt worden ist.

Peptonwirkung.

Es stimmt dies mit den überaus zahlreichen Beobachtungen über die gerinnungshemmende Wirkung des Peptons überein. Dasselbe wirkt in vitro kaum antikoagulativ, es bedarf vielmehr, um seine Wirkung entfalten zu können, der Mitwirkung des lebenden Organismus, und zwar scheint dabei eine »Antithrombin«-Sekretion in der Leber die wichtigste Rolle zu spielen Rätselhaft ist vorderhand die dabei zutage tretende Immunität, welche bewirkt, daß, nachdem man bei einem Hunde durch eine Peptoninjektion das Blut ungerinnbar gemacht hat, eine weitere Peptoninjektion am nächsten Tage meist unwirksam bleibt[6]. Nach SPIRO und ELLINGER[7] handelt es sich um Bildung eines spezifischen Antikörpers

Nach Untersuchungen des Wiener pharmakologischen Institutes[8] ist diese merkwürdige Wirkung des Peptons eine Funktion der zyklischen Eiweißkerne, insbesondere des Tryptophans. Tryptophanfreie Peptone (aus Gelatine und Zein), ebenso wie Peptone aus jodierten, nitrierten und diazotierten Eiweißkörpern lassen die Giftwirkung (Gerinnungshemmung des Blutes, Blutdrucksenkung) vermissen[9].

nnungsımende hen verıedener Art.

Man hat außer dem Pepton noch eine große Anzahl physiologischer Faktoren und Agentien kennen gelernt, welche der Blutgerinnung entgegenzuwirken vermögen

---

1) F KAUDERS, Wiener med. Wochenschr 1907, Bd. 57, S. 314, 373. — P MORAWITZ und R BIERICH (Med. Klinik Straßburg), Arch. f. exp. Pathol. 1907, Bd 56, S. 115.

2) DOYON, GAUTIER, MOREL, KAREFF, POLIKARD, Journ. de Physiol. 1905, Bd. 7, S. 639; 1906, Bd 8, S 227, 1003; 1907, Bd. 9, S 405, 1910, Bd. 12, S. 197; und zahlreiche Artikel in C. R. Soc de Biol Tome 59—70; vgl auch G. H. WHIPPLE und S. H. HURWITZ, Journ. of exp. Med. 1911, Tome 13. — W. J MEEK, Amer. Journ. of Physiol. Vol. 30.

3) P. MORAWITZ, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8 S. 1.

4) M. DOYON, A. MOREL et A. POLICARD, C. R. Soc. de Biol. 1911, Tome 70, p 175, 341, 615. — M. DOYON, Journ. de Physiol. 1912, Tome 14

5) P. NOLF (Laborat. de Physiol. Liège), Arch. internat. de Physiol. 1910, Tome 9, p. 407, und Arch. de Fisiol. 1909 (Festschr. für Fano) Vol. 7.

6) **Literatur über Gerinnungshemmung durch Pepton:** MORAWITZ, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 2, II, S. 63—66,

7) K. SPIRO und A. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1897, Bd. 23, S. 121.

8) E. v. KNAFFL, Arch. f. exp. Pathol 1913, Bd. 73. — G. BAEHR und E. P. PICK, ebenda 1913. Bd 74.

9) L. POPIELSKI (Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1913, Bd. 18) bezeichnet sein hypothetisches »Vasodilatin« als physiologisch wirksamen Bestandteil des Peptons.

Längst bekannt ist die gerinnungshemmende Wirkung der kalkfällenden Salze und der Neutralsalze in höheren Konzentrationen, welche letztere in der Darstellung von »Salzplasmen« Verwertung finden

Sehr eingehend ist die gerinnungshemmende Wirkung des Mundsekrets der Blutegel studiert worden, auf die man durch den Umstand aufmerksam gemacht worden ist, daß Blutungen aus Blutegelbissen sich oft nur schwer stillen lassen und daß das von den Blutegeln aufgenommene Blut sein Gerinnungsvermögen eingebüßt hat. Den wirksamen Bestandteil des Mundsekretes, das »Hirudin«, hat FRANZ zu isolieren versucht. Eine Immunität gegen dasselbe ist von WENDELSTADT erzielt worden[1]. Offenbar hat die Natur viele Lebewesen, die darauf angewiesen sind, sich ihre Nahrung durch Aufsaugen von Wirbeltierblut aus Einstichen zu verschaffen, mit ähnlichen gerinnungshemmenden Sekreten ausgestattet, so z B. die Zecke[2] (Ixodes ricinus) und das Anchylostoma Caninum[3].

Auch die in verschiedenen Schlangengiften, insbesondere auch im Kobragift auftretenden gerinnungshemmenden, in vitro und in vivo wirksamen Agentien sind vielfach studiert worden

Schwierig zu deuten sind viele Beobachtungen über die in tierischen Organen verschiedenster Art vorkommenden gerinnungshemmenden Substanzen.

Man hat viel Mühe darauf verwandt, die verschiedenen gerinnungshemmenden Agentien hinsichtlich ihrer Wirkungsart genauer, insbesondere als »Antithrombine« und »Antikinasen« zu charakterisieren, doch meine ich, daß man die Erörterung derartiger Fragen ruhig auf einen Zeitpunkt verschieben kann, wo man in das Wesen des Gerinnungsvorganges einen klareren Einblick gewonnen haben wird, als er uns heute noch beschieden ist Solange die Existenz eines Fibrinfermentes nicht sichergestellt ist, erscheint es wenig verlockend, den Unterschied zwischen Antithrombinen und Antikinasen ausführlich zu erörtern

Interessant ist die Beobachtung, daß das Blut, welches während der Menstruation die Uterusschleimhaut passiert hat, ungerinnbar ist, ohne daß die Gerinnbarkeit des Gesamtblutes der Norm gegenüber irgendwelche Veränderungen aufweisen würde Offenbar kommt der Uterusschleimhaut die Fähigkeit zu, das Blut derart zu verändern, daß es sein Gerinnungsvermögen einbußt[4]

Gerinnungsbeschleunigende Agentien

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Gerinnbarkeit zum Zwecke der Blutstillung bei gefährlichen Blutungen zu erhöhen.

Schon in alter Zeit stand die Kochsalztherapie der Blutungen in hohem Ansehen. Es hat sich nun in der Tat gezeigt, daß das Kochsalz bei stomachaler, subkutaner und intravenöser Zufuhr geeignet ist, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erhöhen. Die sicherste Anwendungsweise ist die letztgenannte und es soll die Zufuhr mehrerer Kubikzentimeter einer hypertonischen Kochsalzlösung gut vertragen werden. Ob es sich dabei um eine vermehrte Thrombokinaseausschwemmung handle, mag einstweilen dahingestellt bleiben[5].

Eine ähnliche Wirkung entfaltet die intravenöse Injektion von Zuckerlösungen (z. B. 200 ccm einer 5%igen Lösung). Mat hat damit bei schweren Magen- und Darmblutungen gute Erfolge erzielt.

Ein anderer (von WRIGHT empfohlener) Weg, um die Gerinnbarkeit des Blutes zu erhöhen, ist die Zufuhr von Kalksalzen. Trotzdem dies

---

[1] **Literatur über das Mundsekret des Blutegels:** O. v. FURTH, Vergl. chem Physiol. der niederen Tiere, Jena 1903, S. 179—181. — F. FRANZ, (Pharm. Institut Göttingen), Arch f. exp. Pathol. 1902, Bd. 49, S. 342. — WENDELSTADT, Arch. internat. de Pharm. 1901, Tome 9, p 407 — MELLANBY, Journ. of Physiol. 1909, Vol. 38, p. 441. — A. BODONG (Pharm. Institut Göttingen), Arch f. exp. Pathol. 1904, Bd. 52, S. 242.

[2] SABBATANI, Arch. ital. de Biol. 1899. Vol. 31, p. 37.

[3] L. LOEB und A. J. SMITH, Zentralbl f. Bakteriol 1904, Bd. 37, S 93. — L. LOEB und M. S FLEISHER, Journ. of infectious diseases 1910, Vol. 7, p. 625

[4] G. M. CRISTEA und W. DENK, Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 234.

[5] R VON DER VELDE, Zeitschr. f. exp. Pathol. 1910, Bd. 7, S. 290.

von manchen Seiten her geleugnet wird[1]), scheint mir der Einfluß der Kalksalze auf die Gerinnbarkeit des Blutes ausreichend festgestellt zu sein Die Gerinnungszeit des Blutes läßt sich bequem nach einem von WRIGHT angegebenen Verfahren prüfen, indem man einen (einem Einstich in die Fingerbeere entnommenen) Blutstropfen in einer Kapillarpipette aufsaugt, die Blutsäule im Wasserbade bei 37° der Gerinnung überläßt und den Zeitpunkt der letzteren durch Ausdrücken des Blutes auf Filtrierpapier prüft. Beim gesunden Menschen ist so eine Standardzahl von 2½ Minuten festgestellt worden[2]) Eine Koagulationszeit bis 4 Minuten ist, wie systematische Untersuchungen auf der Eiselsbergschen Klinik in Wien gelehrt haben[3]), fur das betreffende Individuum harmlos Eine längere Gerinnungsdauer, welche sich im gewöhnlichen Leben etwa nur durch Neigung zu Nasenbluten, Sugillationen u. dgl verrät, kann bei größeren Operationen recht gefährlich werden. Es ist daher empfohlen worden, vor der Vornahme einer Operation das Gerinnungsvermögen des Blutes auf jeden Fall zu prüfen, und wenn sich dasselbe etwa als unzulänglich erweist, durch Kalkzufuhr eine Korrektur vorzunehmen, um so die drohende Gefahr abzuwenden. 2—3 g Kalziumazetat einige Tage lang stomachal zugeführt, sollen imstande sein, die Gerinnbarkeit des Blutes auf die Dauer von Wochen auf ein normales Maß zu erhöhen[4]). Weit wirksamer als die stomachale ist die intravenöse Einverleibung des Kalziums[5]). Andererseits ist aber wiederum gezeigt worden, daß eine Erhöhung des Blutkalkgehaltes nicht unbedingt eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes zur Folge haben muß[6])

Merkwürdigerweise soll die Reizung sensibler Nerven die Gerinnungszeit des Blutes verkürzen, und zwar angeblich infolge reflektorischer Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren in die Blutbahn[7])

Recht interessant ist eine Angabe[8]), derzufolge nach intravenöser Injektion von Stärkekleister die Blutgerinnung viel rascher als unter normalen Bedingungen erfolgt Aus einigen klinischen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß ein solcher Eingriff unschädlich sei und als Hämostatikum ausgezeichnete Dienste leisten könne. Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses Mittel weiterhin praktisch bewähren wird.

Seitdem DASTRE und FLORESCO[9]) angegeben haben, daß intravenöse Gelatineinjektion die Gerinnung des Blutes hochgradig zu beschleunigen vermag, hat diese Medikation einige praktische Bedeutung gewonnen, trotzdem die Meinungen über die Wirksamkeit einer solchen sehr geteilt sind. Zum Zwecke der intravenösen Injektion werden gegenwärtig sterile Lösungen reinster Gelatine in zugeschmolzenen Röhren in den Handel

---

1) ADDIS, Quart Journ. of Med , Januar 1909; vgl. dagegen A. E. WRIGHT und W. E. PARAMORE, Lancet 1905, Vol 2, p 1096

2) H. WEISS, Wiener klin Wochenschr. 1910, Bd. 23, S 839, vgl. daselbst auch die ältere Literatur über Methodik der Bestimmung der Gerinnungszeit.

3) DENK, Wiener klin. Wochenschr 1910, Bd 23, S 303

4) H WEISS, a. a O. — Vgl. auch die Angaben von A. MÜLLER und P. SAXL (Therap. Monatsh. 1912, Bd. 26) über die günstige Wirkung von Kalziumchlorid-Gelatineinjektionen bei hämorrhagischen Diathesen

5) H. SCHMERZ und F. WISCHO (Graz), Mitt Grenzgebiete 1917, Bd. 30, S 90

6) N VORHOEVE (Amsterdam), Berliner klin. Wochenschr 1912, Bd. 49

7) W. B CANNON und W. L. MENDENHALL (Harvard Med. School), Amer. Journ of Physiol 1914. Vol 34.

8) G. MOSCATI, Atti d R Accad. med.-chirurg di Napoli 1906, zit. Physiol. Zentralbl 1907, Bd 21, S. 415.

9) A. DASTRE und N. FLORESCO, C R. Soc. de Biol. 1896, Vol. 48, S. 243 u. 358.

gebracht Der Mechanismus der Wirkung dieses Eingriffes ist unbekannt; man hat die verschiedensten Faktoren zur Erklärung herangezogen; so eine schädigende Wirkung der Gelatine auf die Blutplättchen, eine Vermehrung der Fibrinogenmenge, eine erhöhte Agglutination der Blutkörperchen, eine Reaktion des Organismus auf artfremdes Eiweiß u dgl.[1]). Untersuchungen aus der Grazer chirurgischen Klinik haben jedoch dargetan, daß kalziumfrei dialysierter Gelatine keine gerinnungsbefördernde Wirkung zukommt Dagegen zeigt eine Kombination von Gelatine und Kalzium einen erhöhten Effekt[2]).

Anscheinend reagiert der Organismus vielfach auf die parenterale Injektion von Eiweißkörpern mit einer Fibrinogenvermehrung Eine solche muß nun freilich noch nicht mit Notwendigkeit die Gerinnbarkeit des Blutes erhöhen[3]). In anderen Fällen aber ist die Wirkung eine recht eklatante So findet sich in der Literatur ein Fall schwerster Melaena neonatorum Ein Kind, aus dessen After unaufhörlich dünnflussige braunrote Massen quollen, wurde durch eine intramuskuläre Injektion von 12 ccm defibrinierten Menschenblutes geheilt[4]).

Bestimmung der Blutgerinnungszeit

Als ein eigenartiges Mittel, um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu erhöhen, ist schließlich die Röntgenbestrahlung insbesondere der Milz[5]) empfohlen worden Man glaubte bei dieser Behandlung eine direkte Vermehrung des »Fibrinfermentes« im Blute durch Einwirkung auf den retikulo-endothelialen Anteil der Milz nachgewiesen zu haben. Vielleicht könnte aber der Effekt auch so erklärt werden, daß durch die Bestrahlung die Zerstörung der Blutplättchen in der Milz gehemmt werde, derart, daß die letzteren (ebenso wie nach Milzexstirpation) zahlreicher im Blute erscheinen und gerinnungsbefördernd wirken Ähnlich wie die Röntgenbestrahlung scheint auch die Diathermie der Milz[6]) zu wirken.

Ich möchte Sie noch darauf aufmerksam machen, daß die genaue Feststellung der Gerinnungszeit des Blutes eine recht schwierige Aufgabe ist. Man hat, um störende Einflüsse (wie Änderungen der Temperatur, der Oberflächenspannung usw.) fernzuhalten, sehr komlizierte Apparaturen ersonnen. Der Praktiker wird mit dergleichen nicht viel anfangen können und einfache Verfahren vorziehen Als solche käme neben dem vorerwähnten Kapillarpipettenverfahren nach Wright etwa eine einfache Methode von Frisch und Starlinger[7]) in Betracht, wobei zwei auf einem Brette fixierte Röhrchen von Zeit zu Zeit geneigt werden und man das Liegenbleiben des ersten roten Fibrinfadens beobachtet W. Heubner und P. Rona[8]) haben einen Apparat angegeben, der die Blutgerinnungszeit in

---

1) H. Kaposi (Laborat von Gottlieb in Heidelberg), Mitteil a. d. Grenzgebieten d. Med u. Chir 1904, Bd 13, S 373 — G Cesana, Arch di fisiol 1908, Vol 5, p 425 — E. Lutkens, Arch f exp Pathol 1906, Bd 55, S 116 — W. Grau, Arch. f klin Med. 1910, Bd 101, S 150, vgl. daselbst auch die Literatur — Weitere Literaturangaben Morawitz, Ergebn. d. Physiol 1905, Bd. 4, S. 412.

2) Schmerz und Wischo a. a. O.

3) V. d. Velden (Düsseldorf), Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914, S. 114. — P. Nolf, Bull. acad. Belg 1913. — Ch Schutz (Frauenklinik Berlin), Inaug -Diss. 1913

4) Merkens (Klinik Siegert, Köln), Münchener med. Wochenschr. 1913.

5) Stephan, Deutsche med. Wochenschr 1922, Bd. 48, S. 282

6) Nonnenbruch und Ssyszka, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 134, S 174

7) A. Frisch und W. Starlinger, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28.

8) W. Heubner und P. Rona, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 130, S 463

verläßlicher Weise mit einem Fehler von 5% zu bestimmen gestattet[1]). — Das neue Koagulometer von GIBBS[2]) beruht auf der Beobachtung der Zeitdauer, welche ein in einer Platinöse schwebender Bluttropfen braucht, um sich beim Drehen der Öse nicht mehr zu bewegen.

Hämophilie. Ich kann das Kapitel der Blutgerinnung nicht verlassen, ohne Ihnen noch einiges über eine seltsame und unheimliche Konstitutionsanomalie erzählt zu haben: die Bluterkrankheit oder Hämophilie. Es handelt sich um einen durch viele Generationen hindurch erblichen Zustand derart, daß es richtige »Bluterfamilien« gibt. Männer, die derartigen Familien entstammen, erzeugen, auch wenn sie selbst Bluter sind, mit gesunden Frauen fast immer gesunde, nichthämophile Kinder. Dagegen haben einer Bluterfamilie entstammende Frauen, auch wenn sie selbst nicht Bluter sind, fast immer einige hämophile Kinder. Die Hämophilie selbst ist beim männlichen Geschlecht sehr viel häufiger als beim weiblichen.

»Das auffallendste Symptom der entwickelten Hämophilie«, sagt STRÜMPELL, »ist das Auftreten verhältnismäßig starker Blutungen durch die geringfügigsten äußeren Anlässe. Ein schwacher Stoß gegen einen harten Gegenstand ruft ein Hautsugillat, einen ‚blauen Fleck' hervor, wie er bei Gesunden nur durch sehr heftige mechanische Insulte entstehen kann. Aus einem Nadelstich, aus einer kleinen Schnittwunde des Fingers, aus dem Alveolus eines extrahierten Zahnes quillt beim Hämophilen unablässig Blut hervor in einer Menge, wie dies bei so kleinen Verletzungen gesunder Personen niemals der Fall ist. Beim Schnauben der Nase entsteht Nasenbluten, beim Reinigen der Zähne treten Zahnfleischblutungen auf u. dgl. . . . In seltenen Fällen treten sogar auch Blutungen innerer Organe (Magenblutungen, Darmblutungen, Blutungen aus den Harnwegen) auf . . .

. . . Das zweite Hauptsymptom der Hämophilie liegt in dem Umstande, daß jede irgendwie entstandene äußere Blutung durch künstliche Mittel nur sehr schwer oder selbst gar nicht zu stillen ist. Hierin liegt die Hauptgefahr der Krankheit und der Grund, warum die Hämophilen nur selten ein höheres Alter erreichen. Schon oft ist es vorgekommen, daß eine scheinbar geringe Verletzung der Haut, eine kleine Operation, ein Blutegelbiß, eine Zahnextraktion, der Geburtsvorgang bei Frauen den Anlaß zu einer unstillbaren, trotz aller angewandten Mittel immer wieder auftretenden und daher schließlich zum Tode führenden Blutung gegeben haben. . . . Und wenn auch die Hämophilen sich oft auffallend rasch von einem größeren Blutverlust erholen, so können doch immer von neuem wiederkehrende Blutungen schließlich einen hohen Grad andauernder allgemeiner Anämie mit allen ihren Folgen nach sich ziehen. . . . Zahlreiche traurige Erfahrungen lehren, daß die an schwerer Hämophilie Leidenden häufig das Kindesalter nicht überschreiten.«

In endemischer Weise ist die Hämophilie seinerzeit in einem weltentrückten Talorte des Kantons Graubünden, in Tenna, aufgetreten. Die Tragik dieses Verhängnisses schildert der ausgezeichnete Schweizer Erzähler Ernst Zahn in ergreifender Weise in seiner Novelle »Die

---

[1]) **Literatur über die Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit:** (Methoden von VIERORDT, WRIGHT, SABRAZÈS, SCHULTZ, MILIAN, BURKER, BRODIE und RUSSEL, MORAWITZ und BIERICH, BUCKMASTER, KOTTMANN). Handb. d biochem Arbeitsmeth. 1911, Bd 5, I, S. 235—252.

[2]) O. S GIBBS (Edinburgh), Journ. of Physiol. 1925, Bd. 59, S. 426.

Frauen von Tannö«. Es soll derselben ein wahrer Sachverhalt zugrunde liegen: Um dem seit Generationen sich wiederholenden Jammer ein Ende zu machen, daß die Mütter von Tannö fast alle ihre Söhne jung sterben sahen, verpflichteten sich die jungen Mädchen des Ortes eines Tages in einer Versammlung mit feierlichem Eide, der Ehe ganz zu entsagen.

Was ist nun die Ursache dieses unheimlichen, tückischen Übels? Die Anatomie vermochte diese Frage nicht zu beantworten Mit der Tatsache, daß die Hämophilen oft abnorm enge, zarte Arterien aufweisen, daß es sich häufig um blonde Individuen mit zarter Haut und stark gefüllten, durchschimmernden Hautvenen handelt, war wenig gewonnen. — War die Chemie glücklicher? Weder die grobe analytische Zusammensetzung des Blutes noch sein Gehalt an Kalzium, an Fibrinogen oder Fibrinferment soll eine charakteristische Änderung erfahren

Man muß zwischen einer allgemeinen und einer auf einen bestimmten Gefäßbezirk lokalisierten Hämophilie unterscheiden, so kann z. B. eine Hautblutung sich ganz normal verhalten und leicht stillbar sein und die Hämophilie sich nur bei einer Blutung im Bereiche der Schleimhaut des Verdauungstraktes manifestieren.

Was nun das Wesen der Hämophilie betrifft, könnte dieselbe vielleicht auf einer Anomalie in der Thrombokinaseproduktion seitens der Gewebe, insbesondere der Gefaßwandzellen, beruhen.

In manchen Fällen von Hämophilie ist das Blut an sich nicht ungerinnbar; es gerinnt vielmehr nach seiner Entleerung. Trotzdem kann eine Verletzung eine unstillbare Blutung hervorrufen, weil die Gerinnung nicht am richtigen Orte erfolgt, um eine Thrombosierung der klaffenden Gefäße zu bewirken Die Vorbedingung dazu, nämlich die Abgabe von Thrombokinase seitens der Gefäßwände soll eben ausbleiben, und wenn die Gerinnung des entleerten Blutes schließlich doch erfolgt, so geschieht dies anscheinend, weil die zerfallenden Leukozyten Thrombokinase zu produzieren vermögen. Bei allgemeiner Hämophilie kann aber die Thrombokinase auch in den Leukozyten fehlen. in diesem Falle wird eben auch die Gerinnung des entleerten Blutes ganz ausbleiben

Andere Autoren haben wiederum einen Mangel an »Thrombogen« bzw. »Prothrombin« fur die Ursache der Hämophilie verantwortlich gemacht. Da ich von der Realitat dieser Dinge nicht durchdrungen bin, möchte ich auch dieses nicht fur der Weisheit letzten Schluß halten. — Nach neuen Untersuchungen von Pickering wäre im Hämophilenblute das Thrombin weder qualitativ noch quantitativ verändert. Es scheint sich vielmehr um einen Überschuß von »protective material« zu handeln, der die Gerinnung verhindert.

Man hat nun versucht, die Fortschritte der physiologischen Erkenntnis direkt der Therapie der Hämophilie dienstbar zu machen und die fehlende Thrombokinase künstlich zu ersetzen, indem man die blutenden Stellen mit Verbandsstoffen tamponierte, die mit Extrakten aus Milz, Thymus, Leber u. dgl oder auch mit Rinderserum imprägniert worden waren, oder indem man dem Blute die fehlenden Bestandteile durch intravenöse Einverleibung normalen Menschen- oder Tierserums ersetzen wollte. Es sind tatsächlich Fälle beobachtet worden, wo das Blut von Hämophilen durch Injektion von normalem Menschenserum seine normale Gerinnbarkeit für einige Wochen wieder erlangt hatte derart, daß man kaum mehr imstande war, durch Einstiche mit einer Nadel Blut zu erhalten.

Vorzügliche Resultate sind auch gelegentlich durch Auflegen eines frisch ausgeschnittenen Stückes normalen menschlichen Muskels auf die blutende Stelle erzielt worden.

Das sind interessante und rätselhafte Dinge, von deren Verständnis wir freilich noch sehr weit entfernt sind [1]).

---

1) **Literatur über Hämophilie:** P ÉMILE-WEIL, Presse médicale, 18 Okt 1905, und Bull. Soc. méd. Hôp, 2 Nov 1906. — P NOLF, Le scalpel et Liège médical 1909, Tome 61, p 73, 85. — P. ÉMILE-WEIL und G BOYÉ, C. R. Soc de Biol 1909, Tome 66, p. 516, Tome 67, p. 454. — A. HERRY. ebenda 1910 Tome 68, p 531. 603 — E W BAUM, Mitteil a d Grenzgebieten d Med u Chir 1909, Bd 20. S. 1. — F. TREMBUR, ebenda 1909, Bd 20, S 815, 1910, Bd. 22, S 93. — P. ÉMILE-WEIL, C. R Soc de Biol 1906, Tome 61, p 588, 667 — SAHLI, Zeitschr. f klin Med 1905, Bd 56, S 264 — P MORAWITZ und J LOSSEN, Arch f. klin Med 1908, Bd. 94, S 110 — T ADDIS. Brit Med. Journ 5 Nov 1910, p 1422; Journ of Path 1911, Vol 15 — E GRESSOT (Basel), Zeitschr f klin. Med 1912, Bd 76. — V D VELDEN (Düsseldorf), Deutsches Arch f klin. Med 1914, Bd 114 — R KLINGER (Zurich), Zeitschr f klin Med, Bd 85 — E WÖHLISCH, a a O — J. W PICKERING, Journ. of Physiol. Vol. 59, Proc. Physiol. Society 21 Febr. 1925

XIII. Vorlesung.

Das Blutserum.

Nachdem wir nunmehr eine der augenfälligsten Eigenschaften des Blutes, seine Gerinnungsfähigkeit sowie deren Substrat, kennen gelernt haben, wendet sich unsere Aufmerksamkeit zunächst dem ungefärbten Anteile des Blutes und seinen der Menge nach wichtigsten Bestandteilen zu, den Eiweißkörpern, welche in ungelöster Form, als Serumeiweißkörper, die Blutbahnen erfüllen und nach Passieren der Gefäßwände, als Bestandteile der Lymphe, die Gewebe durchtränken.

Serumeiweißkörper.

Man pflegt die Serumeiweißkörper in Globuline und Albumine einzuteilen[1]. Die Bezeichnung »Globuline«, die von ALEXANDER SCHMIDT herrührt, ist eigentlich recht veraltet, da sie der irrigen und längst widerlegten Meinung entstammt, daß die Globuline dem Zerfalle von Leukozyten ihre Entstehung verdanken. Bekanntlich unterscheiden sich die Globuline durch ihre leichtere Fällbarkeit, ihren sauren Charakter und ihre Unlöslichkeit in reinem Wasser von den Albuminen.

Globuline.

Es liegen zahlreiche Versuche vor, um die Gesamtheit der »Globuline (d. h. der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbaren Serumbestandteile) in mehrere Fraktionen zu zerlegen. Namentlich das Hofmeistersche Verfahren der fraktionierten Salzfällung mit Ammonsulfat hat zu diesem Zwecke Anwendung gefunden und haben FULD und SPIRO[2] sowie ERNST PICK[3] das bereits durch Drittelsättigung fällbare »Euglobulin« von dem schwerer fällbaren »Pseudoglobulin« gesondert. Später ist diese Aufteilung, die ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden hat, jedoch noch weiter geführt worden: man hat das Globulin in drei Fraktionen getrennt[4], bzw. sowohl das »Eu-« als auch das »Pseudoglobulin« in einen in Wasser löslichen und in einen darin unlöslichen Anteil sondern wollen[5]. Die Meinungen über den Wert derartiger, auf einem einzigen physikalischen Prinzipe basierender Trennungsmethoden sind aber sehr geteilt; man hat immer mehr und mehr einsehen gelernt, daß die Fällungsverhältnisse von Eiweißkörpern durch die Gegenwart von Beimengungen und durch an sich wenig auffällige sekundäre Veränderungen in hohem Grade abgeändert

[1] **Literatur über die Eiweißstoffe des Blutserums:** O. HAMMARSTEN, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 330—354. — P MORAWITZ, Handb. d. Biochem 1909, Bd 2, II, S. 70—80. — F. SAMUELI, Handb d. biochem Arbeitsmeth 1910, Bd. 2, S. 356—376. — E. STRAUSS, ebenda 1922, 2 Aufl., I, Teil 8, S 475 ff. — P. MORAWITZ, Blutplasma und Serum, im Handb d Biochem., neue Aufl., 1925, Bd. 4, S. 78—125 — E. LETSCHE, Aufarbeitung des Blutes zur Gewinnung und Bestimmung seiner organischen Einzelbestandteile. Abderhaldens Arbeitsmeth. IV, 1922, Bd. 3, S. 589—688. — A E. LAMPÉ (München), Technik d Blutentnahme; Plasma und Serumgerinnung, ebenda S. 1—18.

[2] E. FULD und K. SPIRO, Zeitschr. f. physiol Chem. 1900, Bd. 31, S. 132.

[3] E. P. PICK, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd 1. S. 351.

[4] O. PORGES und K. SPIRO, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 3, S. 277.

[5] E. FREUND und J. JOACHIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36, S 407.

werden; es kann daher die Frage vorderhand keineswegs für erledigt gelten, wie viele Serumglobuline tatsächlich existieren.

Nach Untersuchungen englischer Forscher[1]) enthält die Euglobulinfraktion etwas Phosphor (gewöhnlich etwa 0,1%) und kann etwa 10% einer lezithinartigen Verbindung enthalten. Anscheinend handelt es sich um einen Protein-Lipoidkomplex, aus dem phosphorfreien »Pseudoglobulin« und den Lipoiden des Blutserums entstanden.

Die Frage, ob die normalen Serumproteine etwa an Alkali gebunden seien, wird auf Grund neuer Untersuchungen des Höberschen Laboratoriums[2]) verneint, normalerweise kann nur ein minimaler Prozentsatz des im Serum enthaltenen Natriums an Eiweiß gebunden sein.

»Es ist sehr wohl möglich,« sagt MAROWITZ[3]) sehr mit Recht bezüglich der Globuline des Blutserums, »daß man es mit allmählichen, fließenden Übergängen zu tun hat, und daß man in den Bluteiweißkörpern zahllose verschiedene Abkömmlinge des Organeiweißes vor sich hat. Man ist eben leider bei der Charakterisierung der Globuline auf wenige, relativ rohe Methoden angewiesen; die scheinbar wichtigsten Eigenschaften dieser Körper, wie die Fällbarkeit durch Dialyse und die Unlöslichkeit in Wasser sind, wie HAMMARSTEN gezeigt hat, wenig konstant und offenbar zum großen Teile von der Anwesenheit anderer, noch wenig gekannter Serumbestandteile abhängig Auch der physikalisch-chemische Zustand der Globuline kann chemische Verschiedenheiten vortäuschen.«

lbumine. Ähnlich liegen die Dinge auch für die Albumine. Hier waren die Verhältnisse allerdings insofern wesentlich günstiger, als es durch Anwendung des Hofmeisterschen Verfahrens GURBER gelungen ist, das Serumalbumin kristallisiert zu erhalten. HOFMEISTER hat das Eieralbumin in der Weise in kristallisierter Form dargestellt, daß er durch Halbsättigung mit Ammonsulfat die Globuline beseitigte und das Filtrat nunmehr durch ganz langsames Eindunsten bei Zimmertemperatur konzentrierte Bei Anwendung dieses sinnreichen Verfahrens gelingt es unschwer, namentlich wenn man etwas Säure hinzufügt, das Serumalbumin in wohlausgebildeten Kristallen zu gewinnen. Man hat verschiedene mikroskopische Kristallformen unterschieden· neben einfachen Nadeln schöne bergkristallähnliche Formen, aus hexagonalen Prismen mit aufgesetzter Pyramide bestehend usw. Doch wäre es verfehlt, daraus ohne weiteres auf eine chemische Vielheit schließen zu wollen; denn es ist gelungen, die einzelnen Formen durch Umkristallisieren ineinander überzuführen. Auch ist man nicht ohne weiteres berechtigt, den nicht kristallisierenden Eiweißrest, der unter allen Umständen bei Verarbeitung von Serumalbumin zurückbleibt, als »Konalbumin« dem kristallisierten Albumin gegenüberzustellen; denn wir vermögen die Momente, welche hier die Kristallisation hemmen, vorderhand keineswegs zu übersehen. Andererseits schließt aber auch die Identität der Kristallformen die Möglichkeit nicht ganz aus, daß es sich um ein Gemenge verschiedener chemischer Individuen handelt; man hat z. B. beobachtet, daß, wenn man ein Gemenge aus Serumalbumin und Ovalbumin bereitet und mit Hilfe von Ammonsulfat dann die Kristallisation einleitet,

---

[1]) HARRIETTE CHICK (Lister-Institute London), Biochem. Journ. 1914, Vol. 8, p. 404. — H. C. HASLAM (Pathol. Inst. Cambridge), Journ. of Physiol 44 und Biochem. Journ. 1913, Vol 7, p. 492.

[2]) R MOND, Pflügers Arch. 1923, Bd. 199, S 187

[3]) P. MORAWITZ, Oppenheimers Handb, 2. Aufl., 1925, Bd 4, S. 89.

völlig gleichartige Kristalle zur Ausscheidung gelangen können. Sie sehen also, die Verhältnisse sind hier recht wenig geklärt[1]).

Nukleoproteide, Mukoidsubstanzen und Albumosen im Blutserum.

Bemerkenswert ist die von PEKELHARING beobachtete konstante Anwesenheit eines Nukleoproteids[2]) im Blutserum, das mit dem Aufbau und Abbau nukleinhaltiger Gewebselemente in Beziehung stehen dürfte. In dieser Hinsicht ist die im Hofmeisterschen Laboratorium gemachte Beobachtung einer enormen Vermehrung dieser Substanz bei einem Falle von Sepsis bemerkenswert[3]).

Zweifelhaft sind ferner die Angaben über das Vorkommen eines unkoagulablen Seromukoids, welches bei hydrolytischer Spaltung reduzierende Substanz, und zwar Glukosamin liefert[4]), insofern es auch hier nicht ganz ausgeschlossen erscheint, daß es sich um ein durch sekundäre Veränderungen aus koagulablen Serumproteiden entstandenes Produkt handelt[5]). Es macht sich hier, ebenso wie bei der Frage des Vorkommens von Albumosen im Blutserum, die große Schwierigkeit geltend, das Blut unter sicherer Vermeidung sekundärer Spaltungsvorgänge, die zum Auftreten albumoseartiger Produkte führen können, zu koagulieren. Es kommt dabei vor allem auf die Einhaltung zweckmäßiger Reaktionsverhältnisse an. EMBDEN und KNOOP[6]) versuchten seinerzeit dieser Bedingung dadurch zu genügen, daß sie das Blut bei Gegenwart von primärem Kaliumphosphat auskoagulierten. Ich möchte aber auf diesen Gegenstand sowie auf den »Reststickstoff« hier nicht weiter eingehen, da derselbe später bei Gelegenheit der Frage der Eiweißresorption im Darme noch ausführlich erörtert werden soll.

Mengenverhältnis der Serumeiweißkörper.

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Serumeiweißkörper wird meist nach den von HOFMEISTER und seinen Schülern[7]) ausgearbeiteten Prinzipien in der Weise vorgenommen, daß man eine durch Salzfällung isolierte Fraktion auf ein Filter bringt, mit demselben Medium, in dem die Fällung erfolgt ist, gut auswäscht, durch Hitzewirkung koaguliert und dann salzfrei wäscht. Schließlich wird entweder das direkte Gewicht der Fällung festgestellt (in diesem Falle muß man mit einem vorher gewogenen Filter arbeiten) oder der Stickstoffgehalt der Fällung nach KJELDAHL ermittelt.

Man hat so die Gesamtmenge der Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat, diejenige der Albumine im Filtrate durch totale Sättigung ermittelt. Oder es wurde, wenn es sich um ungeronnenes Plasma handelte, zunächst das Fibrinogen mit Kochsalz, sodann die Gesamtheit der Globuline durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bestimmt. Oder man ging auch so vor, daß man durch Sättigung mit Kaliumazetat die Summe von Fibrinogen

---

1) **Literatur über kristallisiertes Serumalbumin:** F. N. SCHULZ, Die Kristallisation von Eiweißstoffen, Jena 1901. — INAGAKI, Phys. med. Ges. Würzburg 1905. — GRUZEWSKA, Compt. Rend. 1899, Tome 128, p. 1535. — F. N. SCHULZ (Jena), Darstellung von kristallisiertem Eiweiß, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1922, 2. Aufl., I, Teil 8, S. 455—461.

2) PEKELHARING, Zentralbl. f. Physiol. 1895, S. 102. — HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 32, S. 145. — E. FREUND und I. JOACHIM, ebenda 1902, Bd. 36, S. 407.

3) G. LIEBERMEISTER (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S. 439.

4) ZANETTI, Ann. di Chimica e farmacol. 1897, Bd. 12, zit. n. Jahresber. f. Tierchem. Bd. 27, S. 31. — A. Eichholz, Journ. of Physiol. 1898, Vol. 23, p. 173. — BYWATERS, Journ. of Physiol. Vol. 35. Proc. Physiol. Soc. III. 1906 und Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 15, S. 322 u. 344.

5) K. A. H. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 34, S. 254.

6) G. EMBDEN und F. KNOOP (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 3, S. 120.

7) POHL, KAUDERS, SPIRO, REYE, WALLERSTEIN, LEWINSKY, HAAK u. a., vgl. H. WIENER (Med. chem. Inst. Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 74.

und einen Teil des Globulins, sodann durch Halbsättigung mit Ammonsulfat die Gesamtheit der Globuline fallte usw.[1]).

Die Zahl der Untersuchungen, die uber die Relation der einzelnen Serumeiweißkorper zueinander unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen ausgefuhrt worden sind, ist eine große[2]). Man hat so im Hungerzustande, sowie auch bei den verschiedensten Infektionen und Immunisierungsvorgängen eine mehr oder minder starke Vermehrung der Globuline beobachtet. (Das wenige, was in dieser Beziehung hinsichtlich des Fibrinogens als festgestellt gelten kann, ist schon fruher erwähnt worden.) Man hat insbesondere in bezug auf die Immunitätslehre auf diese Methode einige Hoffnungen gesetzt, die aber nicht in Erfullung gegangen sind So ist z. B ein starker Anstieg der Euglobulinfraktion im Serum gegen Diphtherie immunisierter Pferde beobachtet worden, doch kann dieser nicht etwa durch das Antitoxin als solches bedingt sein, da ERNST PICK[3]) zeigen konnte, daß dieses (ebenso wie das Tetanusantitoxin und das Typhusagglutinin) zum mindesten im Pferdeserum nicht der Euglobulin-, sondern der Pseudoglobulinfraktion anhaftet. Erwähnung verdient die Trennung der labenden und der labhemmenden Substanzen des Blutserums, welche FULD und SPIRO[4]) nach demselben Prinzipe gelungen ist. Zahlreiche muhevolle Versuche über die Eiweißrelation in Exsudaten, Transsudaten, nephritischen Harnen usw[5]) haben, soweit ich dieselben zu ubersehen vermag, nicht viel Positives zutage gefördert.

Von besonderem Interesse sind die Zustandsanderungen der Serumeiweißkörper zweifellos fur den Mechanismus der serologischen Luesreaktionen, die ja im Laufe des vergangenen Dezenniums zu fruher ungeahnter Bedeutung gelangt sind. Die »Euglobuline« spielen anscheinend bei den Luesreaktionen eine ausschlaggebende Rolle, insofern dieselben für die Träger der Wassermannschen Reaktion gelten, bei der vielleicht gewisse Entquellungserscheinungen maßgebend sind, (dagegen scheint weder diese Reaktion, noch diejenige von SACHS-GEORGI auf dem Ladungsausgleiche entgegengesetzt geladener Teilchen zu beruhen[6]).

[Wiederersatz der Bluteiweißkörper]

Nicht uninteressant sind Versuche über den Wiederersatz der Bluteiweißkörper. Manche Tiere, namentlich Kaltblüter, vertragen Blutentziehungen sehr gut, vorausgesetzt, daß man für einen Ersatz der Blutflussigkeit durch ein passendes Medium Sorge trägt.

So hat z. B. NOLF[7]) gefunden, daß man einem Hundshai etwa vier Fünftel seines Blutes entziehen kann, wenn man dasselbe durch Meerwasser, das auf einen passenden osmotischen Druck verdünnt ist und

---

[1]) Vgl. F. SAMUELY, Handb d biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 373; vgl auch die Literatur bei PORGES und SPIRO, a. a O.

[2]) **Literatur über die Relation der Serumeiweißkörper unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen:** P MORAWITZ, Handb. d. Biochem. 1909, Bd 2, II, S. 77—80. vgl auch TH ST GITHENS (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 5, S. 515 — GIBSON und BANZHOF, Journ. of exper. Med. 1910, Vol 12, p. 411

[3]) E. P. PICK, Hofmeisters Beitr 1902. Bd 1, S. 350.

[4]) E FULD und K. SPIRO, Zeitschr. f physiol. Chem 1900, Bd. 31, S 132.

[5]) J. JOACHIM, Pflügers Arch. 1903, Bd. 93, S 558. — O. GROSS (Med. Klinik Straßburg), Arch. f. klin. Med. 1906, Bd. 86. S 578

[6]) K. STERN, Biochem. Zeitschr 19[illegible]3, Bd 43.

[7]) P. NOLF, Arch. intern. de Physiol tome 1, p. 96.

überdies etwas Harnstoff enthält, ersetzt. Nach MORAWITZ[1]) kann das Blut von Hunden zum großen Teile durch eine Aufschwemmung gewaschener Hundeerythrozyten ersetzt werden, wenn man nur dafür sorgt, daß der Viskositätsverlust des Blutes durch Gummizusatz ausgeglichen wird. Man kann so den Eiweißgehalt des Blutserums auf etwa ein Drittel des normalen Wertes herabdrücken, und es war interessant, zu beobachten, in welcher Weise sich die Regeneration unter diesen Verhältnissen vollzieht. Diese geht selbst im Hungerzustande schnell vor sich, und zwar überwiegt im Anfange die Albuminfraktion, später sistiert der Zuwachs an Albumin, und es erfolgt eine Globulinvermehrung.

Soviel also über die eiweißartigen Bestandteile des Blutes

Andere organische und anorganische Serumbestandteile.

Das Blutserum enthält jedoch selbstverständlicherweise außerdem noch zahlreiche andere Substanzen organischer Natur Müssen ja doch alle Nährstoffe auf ihrem Wege von dem Verdauungstrakte zu den Organen und alle Ausscheidungsstoffe auf ihrem Wege von den Organen in die Exkrete die Blutbahn passieren. Freilich sind in vielen Fällen die in einem gegebenen Augenblicke gerade im Blute auf dem Transporte befindlichen Mengen davon viel zu gering, um mit unseren analytischen Methoden nachweisbar zu sein

Stets findet sich Zucker im Blute (beim Menschen in der Norm etwa 0,6—1⁰/₀₀); stets findet man auch Lipoide, und zwar neutrale Fette, Fettsäuren, Seifen, Phosphatide, sowie Cholesterin (s. o.). Von allen diesen Dingen soll bei späterer Gelegenheit noch vielfach die Rede sein. Stickstoffhaltige Extraktivstoffe setzen den »Reststickstoff« zusammen, d. h jenen N-Rest, der nach vollständiger Beseitigung koagulabler Eiweißstoffe im Serum zurückbleibt (Näheres Vorlesung 44 u. 46). An demselben sind in erster Linie der Harnstoff, das Ammoniak, die Hippursäure, das Kreatin und Kreatinin, vor allem aber gewisse hochmolekulare Eiweißderivate, die Proteinsäuren, beteiligt. Die gelbliche Färbung des Blutserums rührt von einem Farbstoffe aus der Gruppe der N-freien Lipochrome her.

Um Ihnen einen ungefähren Begriff von der Größenordnung der Blutserumbestandteile zu geben, erwähne ich, daß HAMMARSTEN[2]) im Pferdeplasma 77,6 ⁰/₀₀ Gesamteiweiß gefunden hat (davon 10,1⁰/₀₀ Fibrinogen), ferner 1,2 ⁰/₀₀ Fett, 4,0 ⁰/₀₀ Extraktivstoffe. 8,1⁰/₀₀ Mineralstoffe [3]). Für 100 cm menschliches Blut werden als Mittelwerte Wasser 78,80, Hämoglobin 12,68, anderes Eiweiß 6.72, Fibrin 0,22, Fett 0,38, Extraktivstoffe 0,42, Salze 0,78 angegeben.

BUNGE[4]) fand bei einer Analyse menschlichen Serums 82,39 ⁰/₀₀ organischer und 8,57 ⁰/₀₀ anorganischer Bestandteile, und zwar Natriumchlorid 5,591⁰/₀₀, Kaliumsulfat 0,283⁰/₀₀, Kaliumchlorid 0,362 ⁰/₀₀, phosphorsaures Natron 0,273 ⁰/₀₀, Natron 1,545 ⁰/₀₀, phosphorsaurer Kalk 0,300 ⁰/₀₀, phosphorsaure Magnesia 0,220 ⁰/₀₀.

Ein Teil der im Serum bei der Analyse vorgefundenen Salze findet sich jedenfalls nicht im freien Zustande, ist vielmehr an Eiweiß gebunden.

Die Aufarbeitung des Blutserums in seine einzelnen Bestand-

---

1) P. MORAWITZ, Hofmeisters Beitr. 1906. Bd. 7. S 153. — C. INAGAKI (Physiol. Inst. Würzburg), Zeitschr. f Biol 1907, Bd 49, S. 77.

2) O. HAMMARSTEN, Lehrb. d physiol. Chem. 8. Aufl, 1914, S. 252.

3) I. FEIGL und W WEISE, Nachweis u. Best. anorganische Stoffe von Blut und Serum. Abderhaldens Arbeitsmeth IV, Teil 3, 1923, S. 575—588.

4) G. BUNGE, Lehrb d. physiol. u. pathol Chem, 3. Aufl., 1894, S. 223.

teile[1], hat in letzter Zeit insbesondere dank der Entwicklung der mikrokolorimetrischen Technik, wesentliche Fortschritte aufzuweisen Ich werde im Abschnitte der Stoffwechsellehre noch öfters Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand zurückzukommen. Man ist z. B imstande, in einem Kubikzentimeter Serum sogar das Kalium zu bestimmen indem es als Kaliumkobaltnitrit $K_3CO(NO_2)_6$ gefällt, der abzentrifugierte Niederschlag in Salzsäure gelöst und die blaugrune Lösung kolorimetriert wird[2].

Auf die Frage der Verteilung der Blutbestandteile zwischen Serum und Blutkörperchen soll hier nicht eingegangen werden. Ich möchte hier nur kurz erwähnen, daß nach PARNAS[3]) Plasma und Gesamtblut den gleichen Gehalt an Zucker und Reststickstoff aufweisen, und daß die Behauptungen über angebliche Zuckerfreiheit der Blutkörperchen[4] abzulehnen sind Anders scheint die Sache beim Kalzium zu stehen, insofern Blutkörperchen nur etwa 8% des Kalziums aufweisen, das im Plasma gefunden worden ist.

ekulare entration

Die molekulare Konzentration des Säugetierblutes, so wie sie durch Ermittelung des Gefrierpunktes festgestellt werden kann, schwankt nur innerhalb enger Grenzen und entspricht etwa denjenigen einer 0,8%igen NaCl-Losung ($\Delta = -0{,}56°$). Interessanterweise findet man bei Untersuchung des Blutes fast aller mariner Wirbellosen eine Gefrierpunktserniedrigung, die um den Mittelwert $\Delta = -2{,}29°$ herum schwankt. Fur das Meerwasser findet man im Mittel genau $\Delta = -2{,}29$ (was dem osmotischen Drucke einer 3,78%igen NaCl-Lösung entspricht. Bei den Wirbellosen existiert also eine völlige Abhängigkeit des »inneren Mediums« vom äußeren. Ähnliches scheint auch fur die Knorpelfische zu gelten. Die marinen Knochenfische dagegen bilden einen Übergang zu den höheren Lebensformen; bei einigen derselben ist der osmotische Druck des Blutserums nurmehr etwa halb so groß, wie derjenige des Seewassers Hohere Wirbeltiere dagegen, wie die Seeschildkröten, zeigen, trotzdem sie beständig im Meere leben, einen osmotischen Druck, der demjenigen der Landtiere nahekommt; sie sind also vom umgebenden äußeren Medium völlig unabhängig[5]).

sseistoffnkonzention im Blute

Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes kann auf physikalischem Wege mit Hilfe der Gaskettenmethode[6] ermittelt werden. Es hat sich so gezeigt, daß das Blut eine streng neutrale Flussigkeit ist, deren H^+-Ionengehalt nur wenig um den Neutralpunkt $0{,}8 \cdot 10^{-7}$ herum schwankt. Selbst beim Coma diabeticum, das durch eine Anhäufung saurer Produkte (vor allem der β-Oxybuttersäure) im Blute bedingt ist, hat man $1{,}5 \cdot 10^{-7}$ als Maximalwert gefunden. Wenn man ein Tier durch langsame intravenöse Infusion verdünnter Säure tötet, tritt der Tod bereits bei einer Azidität von $9 \cdot 10^{-7}$ ein[7]). Zweckmäßigerweise wird die »aktuelle« H-Ionenkonzentration des Blutes bei einer Spannung von 40 mm CO_2 ge-

---

1) E LETSCHE (Tübingen), Abderhaldens Arbeitsmeth., 1. Aufl., 1912, Bd. 5, S 139—222; neue Aufl., IV. Teil 3. 1923, S 589—688

2) F. LEBERMANN (Würzburg), Biochem Zeitschr 1924, Bd 150, S. 548

3) J. K. PARNAS und W. v JASINSKI. Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S 2029

4) W FALTA und M RICHTER-QUITTNER, Biochem Zeitschr 1919, Bd. 100, S 148

5) F BOTTAZZI, L. FRÉDÉRICQ, QUINTON u a. Vgl die Literatur bei O. v FURTH. Vgl chem Physiologie der niederen Tiere Jena 1903, S 108—110

6) Vgl. diesbez. R. HOBER, Physik Chemie der Zelle und der Gewebe. 3 Aufl., 1911, S 173—178

7) FRÄNKEL, FARKAS, MICHAELIS und RONA, AGGAZZOTTI, PFAUNDLER, BENEDIKT, SZILI u. a.

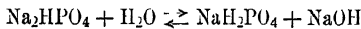
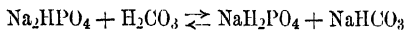
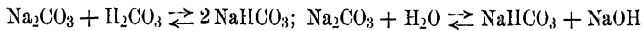
messen. Den so erhaltenen Wert bezeichnet HASSELBACH als die reduzierte Wasserstoffzahl. Diese liegt im Mittel für Menschenblut bei $10^{-7,36}$ (ph 7,36) oder $0,44 . 10^{-7}$.

Der Organismus hält also mit außerordentlich großer Beharrlichkeit an der Neutralität seines inneren Mediums fest und verfugt über viele Mittel, um dieselbe zu wahren: Er vermag im richtigen Momente eine Säure, nämlich die Kohlensäure, oder aber ein Alkali, nämlich Ammoniak, das er seiner normalen Umwandlung in Harnstoff vorenthält, zu mobilisieren. Er kann die Reaktion durch Abgabe saurer oder alkalischer Phosphate mit dem Harne regulieren. Die Eiweißkörper können vermöge ihres amphoteren Charakters sowohl Säure an ihren freien Aminogruppen, als auch Basen an ihren freien Karboxylen binden.

Ein sehr wichtiger Faktor ist ferner die Verschiebung des chemischen Gleichgewichtes zwischen Karbonaten, Phosphaten, freier Kohlensäure und Wasser·

$$Na_2CO_3 + H_2CO_3 \rightleftarrows 2\,NaHCO_3;\quad Na_2CO_3 + H_2O \rightleftarrows NaHCO_3 + NaOH$$

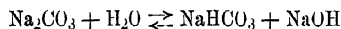
$$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 \rightleftarrows NaH_2PO_4 + NaHCO_3$$

$$Na_2HPO_4 + H_2O \rightleftarrows NaH_2PO_4 + NaOH$$

Nach LAWRENCE HENDERSON[1]) funktionieren Gemenge von Karbonaten, Phosphaten und freier Kohlensäure in jenen Mengenverhaltnissen wie sie im Blute vorhanden sind, als »Puffer«. Man kann derartigen Mischungen große Mengen freier Säure oder freien Alkalis hinzufugen, ohne daß die Wasserstoffionenkonzentration wesentlich verschoben wird Es ergibt sich dies aus der Betrachtung der Gleichgewichte der vorhandenen verschiedenen Ionenarten und Moleküle (H^+, HCO_3^-, H_2CO_3, $CO_3^{=}$, $H_2PO_4^-$, $HPO_4^{=}$) auf Grund des Massenwirkungsgesetzes.

Titrationsalkaleszenz

Ein ganz anderer Begriff als die durch die Gaskettenmethode ermittelte Wasserstoffionenkonzentration ist die auf dem Wege der Titration mit Hilfe eines passenden Indikators gefundene Titrationsalkaleszenz des Blutes

Das Natriumkarbonat dissoziiert mit Wasser zum Teil nach der Gleichung

$$Na_2CO_3 + H_2O \rightleftarrows NaHCO_3 + NaOH$$

Wird nun die freie Natronlauge durch Zusatz von etwas Säure neutralisiert, so dissoziiert eine neue Menge Na_2CO_3 und dieser Vorgang kann so lange fortgesetzt werden, bis alles Na_2CO_3 aufgebraucht ist Man kann also jene Menge Na_2CO_3, die ursprünglich vorhanden war, titrimetrisch ermitteln. Beim Menschenblute ergibt sich 0,3—0,6 % Na_2CO_3. Jede Art von Säurebildung vermag CO_2 aus dem Blute auszutreiben und die Menge von titrierbarem Alkali herabzumindern: So z B. die vitale oder postmortale Milchsäurebildung in allen Geweben, sowie auch in den zelligen Elementen des Blutes selbst; die Anhäufung von β-Oxybuttersäure im diabetischen Organismus, die Schwefelsäureanhäufung im Organismus infolge Verbrennung S-haltiger Eiweißkörper usw.

Ionenaustausch zwischen Blutkörperchen und Blutflussigkeit.

Zahlreiche Untersuchungen[2]) lassen keinen Zweifel darüber, daß sich ein Ionenaustausch zwischen Plasma und roten Blutkörperchen zu vollziehen vermag. Eine

---

[1]) L HENDERSON, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8; die Umwelt des Lebens, Verl. J. F. Bergmann 1914.

[2]) Insbesondere von N. ZUNTZ, A. LOEWY, H J. HAMBURGER, R v. LIMBECK A. GURBER. H. KOEPPE, L. S FRIDERICIA, P. RONA und P GYORGY. Vgl. die Literatur bei L PINKUSSEN, Physikalische Chemie des Blutes und der Lymphe, Oppenheimers Handb, 2. Aufl, 1925, Bd. 4, S. 20—21.

viel diskutierte von N. ZUNTZ und von H. J. HAMBURGER sichergestellte Erscheinung ist z. B. die folgende: Wenn in das Blut Kohlensäure eingeleitet wird, nimmt die Menge des titrierbaren Alkalis im Serum zu, diejenige der Chloride aber ab. Man hat das früher meist so erklärt, daß durch die Massenwirkung der Kohlensäure Eiweißalkaliverbindungen in den roten Blutkörperchen unter Freiwerden von Alkalikarbonat gespalten werden und in das Serum auswandern, während umgekehrt Kochsalz in die Blutkörperchen einwandert. Dem widerspricht aber anscheinend die Tatsache, daß eine Verschiebung der Relation $\frac{K}{Na}$ nicht erfolgt. Werden gewaschene Blutkörperchen in einer Zuckerlösung suspendiert und CO_2 eingeleitet, so bemerkt man keine Auswanderung von Alkalikarbonat. Man ist daher gegenwärtig von der Vorstellung eines Austausches von Salzen abgekommen. KOEPPE hat die Hypothese aufgestellt, daß es sich lediglich um einen Austausch zwischen den innerhalb der Blutkörperchen freiwerdenden Karbonationen einerseits, den Cl-Ionen des Serums andererseits handle. HOBER stellt sich die Sache etwa so vor: Wird Kohlensäure durch das Blut durchgeleitet, so steigt sowohl in den Blutkörperchen als auch im Serum die Zahl der freien Alkali- und HCO_3'-Ionen und damit auch der osmotische Druck. Da aber im Inneren der Blutkörperchen der Gehalt an Alkalieiweißverbindungen überwiegt, ist die Zunahme des osmotischen Druckes in den Blutkörperchen größer als im Serum. Es entsteht dadurch ein Diffusionsgefälle, durch das Cl und Wasser in die Blutkörperchen eindringt, HCO_3'-Ionen aber aus ihnen heraus diffundieren.

enkungs-
windig-
t der
n Blut-
erchen

Ein interessantes Phänomen, auf das man eigentlich erst in letzter Zeit so recht aufmerksam geworden ist, ist die sehr wechselnde Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen[1]. Die in der vorigen Vorlesung besprochene »Crusta phlogistica« oder Speckhaut des Aderlaßblutes wird namentlich dort in Erscheinung treten, wo zwei Dinge zusammenfallen: ein erhöhter Fibrinogengehalt und eine vermehrte Senkungsgeschwindigkeit, heute wissen wir, daß beide Dinge eng zusammenhängen. Die einschlägigen Untersuchungen haben aus dem Laboratorium von HOBER[2] ihren Ausgangspunkt genommen. Die roten Blutkörperchen haben im Blute eine ausgesprochen negative Ladung. Eine Verminderung dieser negativen Ladung vermindert ihre Suspensionsstabilität. Es scheint, daß sich die Blutkörperchen im Plasma mit einer eng anhaftenden Eiweißhülle umgeben, deren Beschaffenheit ihrerseits die elektrische Ladung der Blutkörperchen in hohem Grade beeinflußt. Die negative Ladung ist am größten in Albuminlösungen, kleiner in Globulinlösungen, am kleinsten in Fibrinogenlösungen. Schüttelt man das Blut mit Tierkohle, oder Kaolin, oder Bolus aus, so beseitigt man gewisse elektrisch geladene Stoffe und erhöht dadurch die Suspensionsstabilität des Blutes. Es mag sein, daß unter den die Stabilität der Blutkörperchen beeinflussenden Stoffen auch polypeptidartige Substanzen eine Rolle spielen. Wie sehr Gefühle auch in der Physiologie irreführen können, mag man aus dem Umstande ersehen, daß wohl jedermann das »Gefühl« haben dürfte, daß eine Zunahme der Viskosität des Blutes einer Sedimentierung der roten Blutkörperchen entgegenwirken müßte, aber gerade das Gegenteil davon ist in Wirklichkeit der Fall. Gelatine und Gummilösungen erhöhen die Senkungsgeschwindigkeit[3].

Die Methodik der Beobachtung derartiger Erscheinungen ist eine recht einfache: Man entnimmt das Blut der Vena mediana mit Hilfe einer kleinen Pravazschen Spritze, die ein wenig Natriumzitratlösung enthält, überträgt das Blut in einen kleinen graduierten Zylinder, mischt mit Hilfe einer Glasperle durch und beobachtet die Schnelligkeit der Sedimentierung.

Wir wollen uns nunmehr zunächst klar machen, unter welchen Bedingungen eine beschleunigte Sedimentierung des Blutes beobachtet werden kann.

---

[1] **Literatur über Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen:** L. PINKUSSEN (a. a. O.), Oppenheimers Handb., 2. Aufl., 1925, Bd. 4, S. 37—41.

[2] R. FERHÄUS, G. LINZENMEIER, R. MOND u. a.

[3] E. ABDERHALDEN, Fermentforschung 1921, Bd. 4, S. 230, Pflügers Arch. 1922, Bd. 193, S. 236.

Da wäre es denn zunächst die Schwangerschaft, bei der FARHAUS und nach ihm viele andere das Phänomen welches vom 5 Monate an deutlich ist, festgestellt haben Frauenblut während der Menstruation zeigt eine größere Senkungsgeschwindigkeit als die Norm entspricht

Ähnliches findet sich bei den verschiedensten Arten fieberhafter Erkrankungen, der ausschlaggebende Faktor dabei scheint nach W STARLINGER und A FRISCH[1]) das Fibrinogen bzw. die Summe der labilen Globuline zu sein, welche die Albumine als Schutzkolloide für sich in Anspruch nehmen und dadurch eine schnellere Senkung der roten Blutzellen bewirken.

Es scheint, daß die Beobachtung dieser Dinge für die klinische Beurteilung des Tuberkuloseverlaufes nicht ohne Wert ist, insofern die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen einerseits der Steigerung des Fibrinogengehaltes des Blutplasmas im allgemeinen parallel geht, andererseits aber auch als Maß des Zellzerfalles, der Bösartigkeit des Lungenprozesses gelten kann Alt-Tuberkulin, in vitro zur Blutprobe zugesetzt, wirkt hemmend auf Senkung und Agglutination der Blutkörperchen Dagegen soll Sedimentierungsbeschleunigung bei Tuberkulösen frühzeitig durch Tuberkulininjektionen ausgelöst werden.

Auch bei der Lues ist die Senkungsgeschwindigkeit im allgemeinen erhöht, insbesondere bei florider sekundärer Syphilis, jedoch auch bei metaluetischen Erkrankungen, bei Tabes und Paralyse[2]).

Auch parenterale Injektion von Proteinkörpern pflegt eine beschleunigte Sedimentierung auszulösen.

Im allgemeinen geht der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen eine erhöhte Labilität der Plasmakolloide parallel, wie sie in der Plasmaflockung durch Alkohol (Plasma auf 60° erwärmt und mit Alkohol ausgeflockt) oder auch durch konzentrierte Salzlösung zum Ausdrucke gelangt[3])

---

[1]) W. STARLINGER (Med Klinik Ortner, Wien), Biochem. Zeitschr 1922, Bd 122, S 105 und frühere Arbeiten, Zeitschr. f exp Med 1922, Bd 27, S 305 Med Klinik 1921, S 1147, 1177

[2]) E POPPER und WAGNER Med Klin 1920, S 922 — E NATHAN und G HEROLD, Berl. klin Wochenschr 1921, S 642 — PLAUT, Münch med Wochenschr 1920

[3]) J v. DARANYI (Budapest, Wiener klin Wochenschr 1922, 885

XIV. Vorlesung.

Hämoglobin.

Neben dem Gerinnungsvermögen ist die augenfälligste Eigenschaft, welche das Wirbeltierblut anderen tierischen Säften gegenuber auszeichnet, seine rote Färbung. Lange bevor die Menschen etwas von respiratorischen Farbstoffen und ihrer physiologischen Funktion ahnten, hatte sich in ihnen die Überzeugung festgesetzt, daß dieser rote Saft, mit dessen Entströmen aus den Adern sie das Leben von Mensch und Tier verrieseln sahen, eines der wesentlichsten Lebenselemente, wenn nicht das Leben selbst sei.

ıbıeitung s Hamoıns ın der erreıhe.

Bekanntlich rührt die rote Farbung des Wirbeltierblutes vom Hämoglobin her und dieser respiratorische Farbstoff findet sich darin an zellige Elemente, die roten Blutkörperchen, gebunden Die vergleichend-physiologische Betrachtung belehrt uns darüber, daß die fundamentale Funktion des Hämoglobins nicht an das Vorkommen derartiger zelliger Elemente. vielmehr an den Farbstoff als solchen geknüpft ist. Denn das Hämoglobin findet sich nicht nur im Blute der Wirbeltiere, sondern auch in den Körperflüssigkeiten vieler Wirbellosen, bei den letzteren aber nur ausnahmsweise in zelligen Elementen, meist in freier Form im Plasma gelöst Wir begegnen dem Hämoglobin im Blute zahlreicher Würmer (bei Chätopoden, Gephyreen, Nemertinen und Hirudineen, Bei den Mollusken tritt das Hämoglobin stark in den Hintergrund. ebenso bei den Insekten; sehr verbreitet findet es sich dagegen bei niederen Krustazeen (insbesondere im Blute gewisser Branchiopoden, Ostrakoden und Kopepoden). Eine Gesetzmäßigkeit in der Verbreitung des Hämoglobins in der Tierreihe läßt sich vorläufig nicht ableiten. Auch wissen wir einstweilen viel zu wenig über die physiologisch-chemischen Lebensbedingungen niederer Tiere, um eine Deutung ernsthaft versuchen zu können. So mag es denn auch dahingestellt bleiben, ob die mehrfach geäußerte Annahme berechtigt ist, die einen relativen Mangel an verfügbarer Atemluft mit dem Auftreten des Hämoglobins bei niederen Lebensformen in ursächlichen Zusammenhang bringt[1])

te Blut-perchen.

Was nun zunächst die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) betrifft), erscheinen dieselben beim Menschen und bei der großen Mehrzahl von Säugetieren als runde, bikonkave, kernlose Scheiben Bei Vögeln, Amphibien. Reptilien und Fischen sind dagegen die roten Blutkörperchen meist kernhaltig und elliptisch. Die Zahl derselben beträgt beim Menschen 4—5 Millionen im Kubikmillimeter. Ihrem Volumen nach machen die Erythrozyten etwa ein Drittel des Blutes aus.

Die Blutkörperchen bestehen aus Stroma und einer intraglobulären Hämaglobinlösung. Nach HAMBURGER ist das Stroma ein Protoplas-

---

[1]) **Literatur über das Hämoglobin bei Wirbellosen:** O. v. FURTH, Vergl. chem Physiol. d. niederen Tiere, S. 43—111. Jena 1903

manetz, dessen Maschenräume eine hämoglobinreiche Flüssigkeit ausfüllt. Das Stroma besteht zu etwa 2/3 aus Proteinstoffen, zu 1/3 aus Cholesterin, Lezithin und anderen »Lipoiden«[1]. Ob den roten Blutkörperchen wie das vielfach angenommen worden ist, eine differenzierte, Lipoide enthaltende äußere Begrenzungsschicht zukommt, ist sehr fraglich.

Die Erythrozyten des Menschen behalten in NaCl 0,9 % annähernd Gestalt und Volumen unverändert bei. Man bezeichnet eine solche Salzlösung als »isotonisch«. In konzentrierten »hypertonischen« Lösungen erfolgt Schrumpfung; in Lösungen mit vermindertem osmotischen Drucke (hypotonischen Lösungen) erfolgt dagegen zunächst Quellung, sodann Lösung (Hämolyse). Auch zahlreiche physikalische und chemische Agentien vermögen Hämolyse zu bewirken. Als »Agglutinine« bezeichnet man Substanzen, welche die Blutkörperchen klebrig machen derart, daß dieselben sich zusammenballen.

Hamolyse

Was nun speziell die Vorgänge der Hämolyse[2] betrifft, welche sowohl für zahlreiche physiologische als auch für pathologische Erscheinungen von ganz besonderem Interesse sind, ist es nicht leicht, dieselben von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu verstehen. BECHHOLD ist auf Grund ultramikroskopischer Studien zu der Anschauung gelang, daß das Stroma die roten Blutzellen nach Art eines Drahtnetzes nach außen abgrenzt und daß ein derartiges Netzwerk sich auch in das Innere der Blutkörperchen fortsetzt. Dieses Stroma soll nun ein homogen gequollenes Gemenge von Proteinen, Lezithin und Cholesterin einschließen. Sobald aus irgendeinem Grunde eine Entmischung dieser drei Komponenten erfolgt, soll Hämolyse eintreten.

Von den die Hämolyse auslösenden Faktoren wäre zunächst die Hypotonie zu erwähnen. Es verhalten sich in dieser Hinsicht verschiedene Blutarten verschieden. Für die Erythrozyten des Menschenblutes ist eine 0,85—0,90 %ige Kochsalzlösung isotonisch. Die Grenze der Hämolyse liegt aber erst bei etwa 0,45 % NaCl, für Pferdeblut dagegen bereits bei 0,7 % NaCl. Junge Blutkörperchen sind resistenter als alte. Sauerstoff erhöht, Kohlensäure vermindert die Resistenz. In auffälliger Weise erscheint die Resistenz vielfach bei pathologischen Zuständen verändert, so ist beim hämolytischen Ikterus eine deutliche Herabsetzung vorhanden.

Während in einem neutralen Phosphatgemische (von $p_H = 7$) die Wärme erst bei 50° hämolytisch wirkt, findet bei Zusatz von Säure oder Alkali schon bei niederer Temperatur Hämolyse statt. Viele organische Substanzen wirken stark hämolytisch, so alle jene Lösungsmittel, die, wie Alkohol, Äther und Chloroform, Lipoide leicht lösen, höhere Fettsäuren (die ungesättigten, wie Ölsäure, weit stärker, als die gesättigten), ferner die Gallensäuren, die Saponine, Solanine und viele andere pflanzliche Gifte, ferner viele tierische Gifte, wie das Schlangen- und Bienengift und die auf immunisatorischem Wege entstandenen Hämolysine.

Jedoch auch viele physikalische Faktoren können hämolysierend wirken: so anhaltendes Schütteln, die Entladungsfunken einer Leydener Flasche, die Wärme (s. o.) und das Licht; unter Umständen

---

[1] O. PASCUCCI (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 6.
[2] **Literatur über Hämolyse:** L. PINKUSSEN, Oppenheimers Handb. II. Aufl. 1925, Bd. 4, S. 26—32.

schon die einfache Strahlung, in höherem Maße der durch fluoreszierende Farbstoffe erhöhte Strahlungseffekt. Von dem photodynamischen Effekte des Chlorophylls und des Hämatoporphyrins soll noch später (Vorl 15) die Rede sein.

Blut-transfusion.

Die Frage der Hämolyse hat eine eminent praktische Seite gewonnen, seitdem die Bluttransfusion zu Ehren gelangt ist. Die Idee, einem verblutenden Menschen den fehlenden köstlichen Lebenssaft aus der Ader eines Tieres oder eines anderen Menschen zu ergänzen, reicht bis in das graue Altertum zurück, und wenn Versuche, die in früheren Jahrhunderten ausgeführt worden sind, zu keinem praktischen Erfolge führen konnten, so liegt das daran, daß man nichts von Hämolyse und Agglutination gewußt hat. Wenn man einem Menschen Tierblut in die Adern einführt, so werden die fremden Erythrozyten unweigerlich agglutiniert und hämolysiert. Der Mensch verträgt aber auch nicht das Blut des nächstbesten Mitmenschen es gibt, wie die in Wien ausgeführten Untersuchungen Karl Landsteiners gelehrt haben, eine »Isohämagglutination« und eine »Isohämolyse«. Amerikanische Forschungen haben weiterhin ergeben, daß sich mit Hilfe einfacher Blutproben die Menschen in vier Gruppen sondern lassen: die Menschen der gleichen Gruppe vertragen gegenseitig ihr Blut. Der praktische Sinn der Amerikaner hat daraus während des Weltkrieges die Folgerung gezogen, daß auf dem Merkblatte jedes Soldaten die Blutgruppe vermerkt war, der er angehörte War nun ein Soldat in Verblutungsgefahr und boten sich gesunde Kameraden an, um ihm von ihrem Blutüberflusse etwas abzugeben, so konnten auf Grund der Merkblätter ohne Zeitverlust die passenden Spender ausgesucht werden. Jedoch nicht nur bei Blutverlusten infolge von Verletzungen, sondern auch bei Blutkrankheiten, wobei die verschiedenen Formen perniziöser Anämien in Betracht kommen, kann eine Bluttransfusion unter Umständen lebensrettend wirken. An hilfsbereite Menschen, die einen Teil ihres eigenen Blutes zu opfern bereit sind, fehlt es nicht, wie z B. die Organisation einer Blutspenderzentrale[1]) auf der Wiener chirurgischen Klinik Eiselsberg lehrt Ein gesunder Mensch kann den Verlust selbst eines halben Liters Blut ohne weiteres vertragen. Die Blutübertragung unterliegt keinen Schwierigkeiten, sie möge nun vermittelst eingebundenen Kanulen und einer Spritze direkt von Mensch zum Menschen, oder, nach einer amerikanischen Methode derart erfolgen, daß man das Blut des Spenders in einem paraffinierten Glaskolben auffängt und dann noch lebenswarm dem Empfänger einflößt.

Darstellung von Hämoglobin-kristallen.

Die Vorgänge der Gewebsatmung sind naturgemäß an das Vorhanden sein von Einrichtungen geknüpft, welche die Zufuhr von Sauerstoff und die Elimination der durch die Verbrennungsvorgänge gebildeten Kohlensäure ermöglichen. Derartige Einrichtungen sind nun im Organismus der Warmblüter bekanntlich durch den roten Blutfarbstoff gegeben

Das Hämoglobin gehört zu den kristallisierbaren Eiweißstoffen[2]). Bei manchen leicht kristallisierbaren Blutarten gelingt es schon nach dem einfachen Vorgange Hoppe-Seylers, schöne Hämoglobinkristalle zu erhalten, indem man das Blut durch Wasserzusatz lackfarben macht und (eventuell unter Zusatz von etwas Alkohol) in die Kälte stellt. Analog

---

[1]) K Rather (Klinik Eiselsberg, Wien), N. Fr Presse, 24 Mai 1925.

[2]) F. N. Schulz (Jena, Darstellung von Blutfarbstoffen Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1922, Bd 8, I Teil, S 185—200.

dem Hofmeisterschen Verfahren der Eiweißkristallisation erhielt ferner F N SCHULZ schön ausgebildete Hämoglobinkristalle, indem er die Lösung des durch Wasserzusatz lackfarben gemachten Blutkörperchenbreies mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzte, den Niederschlag globulinartiger Substanzen abfiltrierte und das Filtrat ruhig stehen ließ. Bei dem durch die langsame Verdunstung erfolgenden Aussalzungsvorgange schied sich nun das Hämoglobin in Kristallform ab.

Nach dem Vorgange HOPPE-SEYLERS wird das Hämoglobin am besten in der Weise gewonnen, daß man gewaschene Blutkörperchen durch Zusatz des zweifachen Volumens Wasser und von ein wenig Äther lackfarben macht, die filtrierte Blutlösung auf 0° abkühlt, mit $^1/_4$ Volumen Alkohol versetzt und in der Kälte (bei — 5° bis — 10°) einige Tage lang stehen läßt.

Man kann die Blutkristalle auch mit Hilfe eines Dialysierverfahrens gewinnen (nach ARTHUS, bzw. FREY). Gewaschene Blutkörperchen werden in 1%iger Kochsalzlösung suspendiert und einige Stunden lang mit Asbestflocken geschüttelt Dabei geht der Blutfarbstoff in Lösung Diese wird mit 45% Alkohol versetzt und in Pergamentschläuchen im Eisschrank dialysiert. Dabei scheidet sich der Farbstoff in Kristallform ab

Die aus dem Blute verschiedener Tierarten erhaltenen Kristalle sind ziemlich verschiedener Art In der Regel handelt es sich um Nadeln, Prismen und Tafeln des rhombischen Systems, sehr bekannt sind die hexagonalen Blutkristalle des Eichhörnchens und die rhombisch-tetraedrischen des Meerschweinchens Die Blutkristalle des Hamsters sollen monoklin sein. Man hat früher auf derartige Unterschiede großen Wert gelegt Es hat sich aber nunmehr herausgestellt, daß durch wiederholtes Umkristallisieren die eine Kristallform in die andere übergeführt werden kann, daß es sich also um typischen Heteromorphismus handelt, der als Ausdruck einer gewissen Labilität des Moleküls anzusehen ist.

Spaltung des Hämoglobins in Hämatin und Globin

Der Blutfarbstoff[1]) ist eine hochmolekulare Substanz. HÜFNER schrieb derselben die Formel $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ zu Ein einziges Eisenatom ist in dem ungeheueren Agglomerate von etwa 2000 Atomen sozusagen begraben Doch gerade dieses eine Atom ist für die physiologische Funktion des Hämaglobins, nämlich für sein Vermögen, Sauerstoff in lockerer, leicht dissoziierbarer Bindung festzuhalten, ausschlaggebend.

Das Eisenatom des Hämoglobins ist in einer komplizierten organischen Substanz, dem Hämatin $C_{34}H_{32}N_4FeO_5$, enthalten, welche uns in der nächsten Vorlesung eingehend beschäftigen wird Das Hämatin ist die Farbstoffkomponente des Hämaglobins; dieses letztere kann durch geeignete Maßnahmen in Hämatin und eine farblose Eiweißsubstanz, das Globin, gespalten werden.

Wird z. B eine Hämoglobinlösung vorsichtig nach dem Vorgange von F N. SCHULZ mit verdünnter Salzsäure versetzt, so zeigt ein Farbenumschlag

---

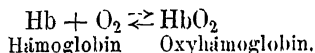
[1]) **Literatur über Hämoglobin und Derivate:** FRANZ MÜLLER und W. BIEHLER, Respiratorische Farbstoffe, Oppenheimers Handb 1924, I Teil, S 405—476. — FRANZ MÜLLER, Blutkörperchenzählung und Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes, Abderhaldens Arbeitsmeth., IV. Teil 3, S. 19—62 Die Bestimmung der Blutmenge, ebenda S 156—186 — O. SCHUMM (Hamburg), Spektrographische Methoden zur Bestimmung des Hämoglobins und verwandter Farbstoffe, ebenda S 63—127. — W. HEUBNER, Über Anwendung der photographischen Methode in der Spektrophotometrie des Blutes, ebenda S. 127—148 — E. ZIEMKE (Kiel), Chemische, mikroskopische und physik Methoden der Bluntuntersuchung, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1924, IV. Teil 12, S. 177—275 (forensisch!). — Sehr schöne Spektraltafeln!

in Braun die vollzogene Spaltung an. Durch einen passenden Zusatz von Alkohol und Äther kann im Schütteltrichter die Scheidung in eine farbstoffhaltige alkohol-ätherische Schicht und in eine ungefärbte wässerige Schicht vollzogen werden. Aus letzterer fällt man das Globin durch Ammoniak aus. Die Fällbarkeit durch Ammoniak entspricht dem stark basischen Charakter dieses Eiweißkörpers und diese wiederum ist durch seinen Reichtum an Arginin und Lysin, vor allem aber an Histidin bedingt (von welchem letzteren das Globin mehr als 10% enthält).

Auch durch die Einwirkung von Alkalien, sowie durch Hitzekoagulation kann die Abspaltung von Hämatin aus Hämoglobin erfolgen.

Eigenschaften des Hämoglobins.

Die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin erfolgt nach HÜFNER entsprechend der Gleichung

$$\underset{\text{Hämoglobin}}{Hb} + O_2 \rightleftarrows \underset{\text{Oxyhämoglobin.}}{HbO_2}$$

Dieser gemäß bindet je ein Molekül Hämoglobin maximal entsprechend einem Atom Fe 2 Atome oder ein Molekül Sauerstoff. Es entspricht dies für je 1 Gramm Hämoglobin einem Aufnahmsvermögen von 1,34 cm^3 O (bei 0° und einem Drucke von 760 mm Hg). Des sauerstoffgesättigte Hämoglobin oder »Oxyhämoglobin« ist durch eine schön hellrote Färbung, wie sie dem arteriellen Blute eigentümlich ist, ausgezeichnet. Das Spektrum desselben ist sehr charakteristisch und weist 2 Streifen zwischen D und E auf; der bei D ist dunkler und schmaler als der andere.

Reduktion verwandelt die hellrote Färbung einer Oxyhämoglobinlösung in die dunkelkirschrote des reduzierten Hämoglobins, welche auch die Färbung des venösen Blutes ist. Das Spektrum des letzteren weist nur einen Streifen zwischen D und E auf, der gerade in der Mitte zwischen den beiden Oxyhämoglobinstreifen liegt. Die Reduktion des Oxyhämoglobins kann in mannigfacher Weise erfolgen. Augenblicklich erfolgt sie durch einen passenden Zusatz von Schwefelammonium oder von ammoniakalischer Ferrotartratlösung (dem sogen. Stokeschen Reagens). Die Reduktion des Oxyhämoglobins kann auch durch Hydrazin, Hydroxylamin sowie durch Natriumthiosulfat bewirkt werden. Jedoch auch das Vakuum der Luftpumpe oder eine langdauernde Durchströmung mit irgendeinem indifferenten Gas oder endlich die spontane Sauerstoffzehrung bei Aufbewahrung der Oxyhämoglobinlösung in einem gut verschlossenen, bis unter den Stöpsel gefüllten Gefäß bewirkt eine langsame Reduktion. Das Hämoglobin ist leichter löslich und viel schwerer kristallisabel als das Oxyhämoglobin und geht beim Schütteln mit Luft sogleich in dieses über.

Von der physiologischen Bedeutung aller dieser Dinge soll in einer späteren Vorlesung bei Erörterung der respiratorischen Vorgänge noch die Rede sein, ebenso von den merkwürdigen fermentähnlichen Reaktionen des Hämoglobins. Hier soll zunächst die chemische Seite der Blutfarbstofffrage zu ihrem Rechte gelangen.

Veränderlichkeit und Einheitlichkeit des Hämoglobins

Die Frage der chemischen Einheitlichkeit des Hämoglobins ist vielfach diskutiert worden. Dabei kommt eine Reihe komplizierender Begleitumstände ins Spiel. Zunächst der Umstand, daß es auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht stets mit Sicherheit gelingt, jede Beimengung anderer hochmolekularer Substanzen auszuschließen. Ferner die wichtige (insbesondere auch durch Untersuchungen von BARCROFT und seinen Mitarbeitern sichergestellte) Tatsache, daß die Dissoziation des Oxyhämoglobins in Hämoglobin und Sauerstoff durch die Salze und den Kohlensäuregehalt des umgebenden Mediums und sicherlich auch noch durch zahlreiche

andere Faktoren beeinflußt wird[1]). Wir wissen ferner, daß das Hämoglobin eine äußerst labile Substanz ist, deren eiweißartige Komponente schon beim Liegen und Eintrocknen denaturiert werden kann („Parahämoglobin“ NENCKIS), ohne daß sich dies durch eine auffallende Formveränderung oder auch nur durch den Verlust der Doppelbrechung zu verraten brauchte. Schließlich ist man durch die Untersuchungen von H. ARON und FRANZ MÜLLER[2]) darauf aufmerksam geworden, daß Unterschiede zwischen dem Verhalten von Blutlösungen und reinen Hämoglobinlösungen auch durch teilweise Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin (s. unten) verursacht sein können, welches zuweilen sogar auch im normalen Blute vorzukommen scheint.

Faßt man diese Verhältnisse ins Auge, so wird man sich nicht darüber wundern können, daß die Beobachtungen über den roten Blutfarbstoff nicht durchaus übereinstimmender Natur sind.

Demgegenüber muß aber festgestellt werden, daß Untersuchungen ABDERHALDENS am Gänseblute[3]), ferner solche aus v. ZEYNEKS Laboratorium am Seeschildkrötenblute[4]), endlich Beobachtungen aus der Heidelberger medizinischen Klinik[5]) am Blute gesunder und kranker Menschen, sowie die Erfahrungen FRANZ MÜLLERS[6]), durchaus für eine chemische Einheitlichkeit des reinen Hämoglobins sprechen. Vor allem aber sprechen die zahlreichen, mit großer Präzision ausgeführten Untersuchungen des Meisters der Hämoglobinforschung G. HÜFNER, sowie die umfassenden Arbeiten seiner Schüler[7]) durchaus in dem Sinne, daß im Eisengehalte, dem Sauerstoffverbindungsvermögen und dem spektrophotometrischen Verhalten des reinen, unzersetzten roten Blutfarbstoffes bei allen daraufhin untersuchten gesunden und kranken Menschen und Tieren kein Unterschied besteht. Nun ist es ja sicherlich nicht bewiesen und (nach allem, was uns die Immunitätslehre und die Präzipitinforschung gelehrt hat), nicht einmal wahrscheinlich, daß die farblosen Eiweißkomponenten aller Hämoglobine in der ganzen Tierreihe miteinander wirklich identisch sind. Das Molekulargewicht des Hämoglobins ist (auf Grund seines Eisengehaltes, seines Kohlenoxydbindungsvermögens und nach direkten manometrischen Messungen des osmotischen Druckes, den seine Lösung ausübt, wenn sie in eine semipermeable Zelle eingeschlossen wird) von HÜFNER auf rund 16000 geschätzt worden[8]). Wer würde es wohl wagen, von zwei Substanzen mit einem derartigen Molekulargewicht zu behaupten, daß sie identisch seien? Aber wir haben keinen Grund anzunehmen, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Hämoglobinen (insoweit solche existieren), sich in einer Verschiedenheit des Eisengehaltes und des Sauerstoffbindungsvermögens irgendwie geltend machen, die diese Punkte betreffenden Beobachtungen finden, wie ich glaube, in den vorhin erwähnten akzessorischen Momenten und in den sekundären Zersetzungsvorgängen eine ausreichende Erklärung, derart, daß man gut daran tun dürfte, sich das Verständnis der ohnehin so komplizierten Verhältnisse der Sauerstoffbindung im Blute nicht unnötig dadurch zu erschweren, daß man eine unbegrenzte Vielheit von Hämoglobinen annimmt. Wenn, wie O. COHNHEIM es rät, die Chemiker, welche das physikalisch-chemische Gleichgewicht am Hämoglobin studieren wollen, mit wirklich reinem und unzersetztem Hämoglobin arbeiten, die Physiologen aber, denen es um die Frage des Sauerstofftransportes im Organismus zu tun ist, mit möglichst unverändertem Blute ihre Versuche ausführen werden, dürfte sich auch hier mancher Widerspruch lösen.

---

[1]) BARCROFT und M. CAMIS (Physiol. Inst. Cambridge), Journ. of Physiol. 1909, Vol. 39, p. 118.

[2]) H. ARON (Labor. N. ZUNTZ), Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 3, S. 1. — H. ARON und F. MÜLLER (Labor. N. ZUNTZ), Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906, Suppl. 110.

[3]) E. ABDERHALDEN und F. MEDIGRECEANU, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 39.

[4]) F. BARDACHZI (Labor. v. ZEYNEK, Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 49, S. 465.

[5]) E. MASING (Med. Klin. v. KREHL, Heidelberg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 98, S. 122. — E. MASING und R. SIEBECK, ebenda 1910, Bd. 99, S. 130.

[6]) F. MÜLLER, Handb. d. Biochem. 1913, Erg.-Bd., S. 113–132.

[7]) E. E. BUTTERFIELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 62. — E. LETSCHE (Tübingen), ebenda 1912, Bd. 76.

[8]) G. HÜFNER und E. GANSSER, Arch. f. (An. u.) Physiol. 1907, S. 209. — E. W. REID (Dundee), Journ. of Phys. 1905/06, Vol. 33, S. 12. J. BARCROFT und J. V. HILL, ebenda 1909/10, Bd. 39, S. 428.

Quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes.

Die ausgesprochene Färbung und das charakteristische Absorptionsspektrum des Blutfarbstoffes schaffen für eine bequeme und exakte quantitative Bestimmung[1]) desselben auf dem Wege optischer Methoden sehr günstige Bedingungen. Dort, wo es sich nicht um absolute Genauigkeit, sondern etwa um Vergleichswerte für klinische Zwecke handelt, wird man mit der einfachen Kolorimetrie auskommen. Die zu diesem Zwecke benutzten einfachen Vorrichtungen, wie die kolorimetrische Doppelpipette von HOPPE-SEYLER, das Fleischlsche Hämometer, den Apparat von AUTENRIET und KÖNIGSBERGER und das Sahlische Hämometer finden Sie in jedem Praktikum der Physiologie beschrieben; ich brauche daher nicht weiter auf dieselben einzugehen. Das letztgenannte Instrument beruht darauf, daß eine kleine Menge Blutes mit n/10 HCl verdünnt und die so erhaltene Hämatinlösung mit einer in einem zugeschmolzenen Röhrchen enthaltenen Hämatin-Standardlösung verglichen wird. Höheren wissenschaftlichen Anforderungen genügen die Spektrophotometer, die mit Aufwand von viel Kunst und Scharfsinn von VIERORDT, GLAN, HÜFNER und von KÖNIG konstruiert worden sind. Bei denselben handelt es sich darum, daß man, nachdem das Licht eine Blutfarbstofflösung von bestimmter Dicke passiert hat, im Bereiche eines abgegrenzten Spektralbezirkes (entsprechend der Lage der Absorptionsstreifen) das Maß der Lichtabschwächung bestimmt. Da die hier in Betracht kommenden Konstanten mit großer Genauigkeit ermittelt worden sind, kann man nicht nur den Gehalt einer Blutprobe an Oxyhämoglobin mit größter Schärfe ermitteln, sondern man ist, wenn man die Beobachtung außer auf die Regionen der beiden Streifen des Oxyhämoglobins auch auf die Region zwischen diesen beiden Streifen (dort, wo das Band des reduzierten Hämoglobins liegt) erstreckt, auch imstande, die Relation des Oxyhämoglobins zum reduzierten Hämoglobin in Gemengen dieser beiden zu bestimmen. In Bezug auf Theorie und Technik der Apparate muß ich Sie auf die Handbücher der Physiologie und der Physik verweisen. Es genügt hier, wenn ich Ihnen sage, daß die graduelle Abschwächung des Lichtes einer Lichtquelle, wie sie benötigt wird, um die Lichtabschwächung im Bereiche der Absorptionsstreifen messen zu können, durch Drehung von Nikols in bequemer Weise erzielt werden kann.

Extinktionskoeffizient und Absorptionsverhältnis.

Je dicker die durchstrahlte Schicht und je konzentrierter die Farbstofflösung ist, in um so höherem Grade wird das durchgehende Licht absorbiert. Nach BUNSEN nennt man den Größenwert jener Schichtendicke, welche das Licht passieren muß, um auf ein Zehntel seiner ursprünglichen Intensität abgeschwächt zu werden, den Extinktionskoeffizienten. Ist für zwei verschiedene Konzentrationen c und c' der zugehörige Extinktionskoeffizient e und e', so gilt die Relation $A = \frac{c}{e} = \frac{c'}{e'}$. A ist für ein und denselben Farbstoff eine Konstante und wird als Absorptionsverhältnis bezeichnet. Kennt man diese Konstante, so kann man in einfacher Weise ($c = Ae$) aus dem gefundenen Extinktionskoeffizienten die Konzentration berechnen.

Objektive Hämoglobinometrie und Spektrophotometrie.

Ich möchte es nicht unterlassen, Ihre Aufmerksamkeit noch auf zwei neue und in prinzipieller Hinsicht interessante Methoden hinzulenken. Beide streben dem Ziele einer objektiven Hämoglobinometrie zu, welche den Beobachter von der Schärfe seiner subjektiven Sinnesempfindungen unabhängig stellt. Dieser Zweck wird von J. PLESCH dadurch erreicht,

---

[1]) **Literatur über quantitative Bestimmung des Hämoglobins:** K. BÜRKER in Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik 1911, Bd. 2, I. Teil, S. 68—346.

daß er das Auge des Beobachters, welches die Konzentrationen von Farbstofflösungen miteinander vergleicht, durch eine von einem elektrischen Strome durchflossene Selenzelle ersetzt. Bekanntlich besitzt das Selen die Eigenschaft, auf Belichtung seine elektrische Leitfähigkeit zu ändern, was anscheinend mit einer bei der Belichtung eintretenden Polymerisierung zusammenhängt. Läßt man nun das von einer Lichtquelle ausgehende Licht, bevor es auf die Selenzelle auffällt, durch einen Trog mit der Farbstofflösung passieren, so wird die Änderung des Leitungswiderstandes, welche mit Hilfe eines empfindlichen Galvanometers gemessen werden kann, ein objektives Maß für die Stärke der Lichtabsorption abgeben[1].

Die andere Methode, die ich im Auge habe, ist die photographische Bestimmung der Intensitätsverteilung in Blutspektren, die von WOLFGANG HEUBNER[2]) ausgearbeitet worden ist. Es dürfte Ihnen bekannt sein, in wie glänzender Weise die Methode der spektrophotometrischen Messung speziell für den Blutfarbstoff und seine Derivate ausgebildet worden ist. »Die Richtung, in der eine Verbesserung der Methode zu erwarten war,« sagt HEUBNER »lag vorgezeichnet in der schon so vielfach mit gutem Erfolge geübten Fixierung des Spektralbildes auf der photographischen Platte. Die Methode bietet zugleich den Vorteil, daß die langdauernde photometrische Ausmessung getrennt wird von der rasch ausführbaren, gleichzeitigen Fixierung des gesamten Spektralbildes, so daß man z. B. schnelle chemische Reaktionen, die mit einer Änderung der Lichtauslöschung einhergehen, in ihrem ganzen Verlauf bequem und sicher verfolgen kann.« Interessanterweise sind die grundlegenden Untersuchungen, die zur Ausbildung der photographisch-photometrischen Methode geführt haben, von einem Astronomen (K. SCHWARZSCHILD) zum Zwecke von Studien an Gestirnen ausgearbeitet worden: ein hübsches Beispiel organischer Wechselwirkung zwischen zwei weit voneinander abstehenden, blühenden Zweigen am Baume moderner Wissenschaft.

Sauerstoffbindung im Oxyhämoglobin.

In reinen salzfreien Hämoglobinlösungen vollzieht sich die Sauerstoffaufnahme[3]) nach der einfachen Formel: $Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$. Die »prosthetische« Gruppe, als reduziertes Hämatin oder Haemochromogen isoliert, bindet (nach G. HÜFNER und W. KÜSTER) genau die gleiche Menge Sauerstoff, wie das Hämoglobin selbst. Das maximale Sauerstoffaufnahmsvermögen beträgt, wie schon erwähnt, für 1 g Hämaglobin 1,34 cm³ O_2 unter normalen Verhältnissen (d. h. bei 0° und 760 mm Hg-Druck). Die Form der Dissoziationskurve reiner Oxyhämaglobinlösungen stimmt sehr gut mit der Theorie überein. Abweichungen von dieser Norm sind durch Änderungen der Azidität, des Salz- und Kohlensäuregehaltes des Mediums bedingt. Der hervorragende englische Biophysiker A. V. HILL meint, daß derartige Abweichungen durch Aggregation von Hämoglobinmolekülen bedingt sein können. Im Gegensatze zum Sauerstoff verbindet sich die Kohlensäure, den Forschungen des dänischen Forschers CHRISTIAN BOHR gemäß, nicht mit dem prosthe-

---

[1]) J. PLESCH (Labor N. ZUNTZ), Biochem. Zeitschr. 1906, Bd. 1. S. 32.

[2]) W. HEUBNER, Göttingen', VIII. Intern. Physiologen-Kongr. Wien, Sept. 1910. Deutsche med. Wochenschr. 1911, N. 11. — W. HEUBNER und H. ROSENBERG, Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 38, S. 345. — W. HEUBNER, Über die Anwendung der photographischen Methode in der Spektrophotometrie des Blutes; Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1922, Bd. 6, S. 435—452.

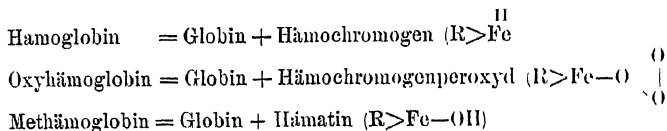
[3]) **Literatur über das Sauerstoffbindungsvermögen des Blutfarbstoffes:** F. MÜLLER und W. BICHLER, a. a. O. S. 432ff.

tischen Farbstoffkomplexe des Blutfarbstoffes, dem Hämochromogen, vielmehr mit der farblosen Eiweißkomponente, dem Globin. Ich werde bei der Lehre von den Blutgasen alle diese Dinge noch eingehender zu behandeln haben

Was nun die Art der Sauerstoffbindung betrifft, stellt Küster für das reduzierte Hämoglobin, Oxyhämoglobin und das (später zu erörternde) Methämoglobin das Schema auf:

$$\text{Hämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämochromogen } (R{>}\overset{II}{Fe})$$

$$\text{Oxyhämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämochromogenperoxyd } (R{>}Fe{-}O \;\; O{-}O)$$

$$\text{Methämoglobin} = \text{Globin} + \text{Hämatin } (R{>}Fe{-}OH)$$

Die Frage der Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoff und seinen Derivaten ist recht kompliziert und noch keineswegs geklärt. Manchot sowie Hans Fischer nehmen an, daß das Eisen im Hämochromogen 2wertig, im Hämin und auch im Blutfarbstoffe aber 3wertig sei. Küster dagegen ist der Meinung, daß erst unter dem Einflusse sekundärer Vorgänge des Alterns das Metall im Hämoglobin aus dem 2wertigen in den 3wertigen Zustand übergeht.

ohlenoxyd-hämoglobin und 'erwandtes

Interessanterweise vermag der Blutfarbstoff, ebenso wie er Sauerstoff bindet, auch Kohlenoxyd in ganz analoger Weise zu binden, und zwar ist die Affinität des Hämoglobins zum Kohlenoxyd stärker als zum Sauerstoff derart, daß ersteres den letzteren verdrängt Es ist dies praktisch von großer Wichtigkeit, da die Vergiftungen durch Leuchtgas und durch Ofengase, welche in der Toxikologie und forensischen Medizin eine große Rolle spielen, auf dieser Verdrängung, welche den Blutfarbstoff für sein respiratorisches Geschäft untauglich macht, beruhen Ist allerdings der Sauerstoff in einem großen Überschusse vorhanden, so kann er, nach dem Prinzipe der Massenwirkung, seinerseits wieder das Kohlenoxyd verdrängen. Darauf beruht die Möglichkeit, durch Kohlenoxydgas Vergiftete vermittelst konsequent durchgeführter künstlicher Atmung unter Umständen retten zu können. Je ein Molekül Hämoglobin kann, ebenso wie es im Maximum ein Molekül Sauerstoff bindet, auch ein Molekül CO binden, und (da gleichviel Moleküle verschiedener Gase bei gleichem Drucke und gleicher Temperatur das gleiche Volumen einnehmen) ist es nicht verwunderlich, daß 1 g Hämoglobin, wie Hüfner gefunden hat, im Maximum genau 1,34 cm^3 CO (bei 0° und 760 mm Hg) bindet Es ist dies dieselbe Zahl, welche für das O-Bindungsvermögen ermittelt worden ist. Kristalle des Kohlenoxydhämoglobins sind denjenigen des Oxyhämoglobins isomorph. Die Färbung einer Kohlenoxydhämoglobinlösung erscheint, verglichen mit dem mehr bräunlich-roten Tone einer gleich konzentrierten Oxyhämoglobinlösung, mehr bläulich-rot Für den forensischen Nachweis wichtig ist die Hoppe-Seylersche Natronprobe: Bei Zusatz von viel Natronlauge verwandelt sich normales Blut in eine schmutzig-braune Masse, während Kohlenoxydblut eine schöne rote Färbung annimmt. Durch Ferrizyankalium wird nach Haldane das CO aus dem CO-Hämoglobin unter der Bildung von Methämoglobin ausgetrieben (s. unten).

In analoger Weise vermag 1 Molekül Hämoglobin auch 1 Molekül Stickoxydgas (NO) zu binden Wie Ludimar Hermann (1865) gefunden hat, nimmt Hämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin beim Einleiten von Stickoxyd eine kirschrote Färbung an. Kohlenoxyd wird dabei voll-

ständig verdrängt. Die Kristallform des Stickoxydhämoglobins, ebenso wie sein Spektrum, ist demjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich. Weniger geklärt erscheint das Verhalten des **Sulfhämoglobins**, das bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Hämoglobin entsteht Ein kristallisables Produkt, welches bei Einwirkung von Blausäure (HCN) auf Oxyhämoglobin entsteht, ist von R v. ZEYNEK[1]) als Zyanmethämoglobin gedeutet worden.

Methämoglobin.

Ein wichtiges Umwandlungsprodukt des Hämoglobins ist das von HOPPE-SEYLER (1864) entdeckte **Methämoglobin**, dessen saure Lösungen durch eine braune Färbung ausgezeichnet sind. Das Methämoglobin entsteht aus Hämoglobin unter Einwirkung zahlreicher, den verschiedensten chemischen Gruppen angehöriger Agentien (wie des Kaliumchlorats, des Ferrizyankaliums, des Permanganates, des Ozons und Wasserstoffsuperoxydes, des Phosphor-Arsen- und Borwasserstoffes, der Nitrite, des Nitrobenzols, des Anilins, des Phenazetins, Antipyrins, Azetanilids, des Hydroxylamins, des Brenzkatechins und Pyrogallols). Es tritt bei vielen Vergiftungen im Blute und auch im Harne auf Die Methämoglobinbildung verrät sich, sobald sie sich in größerem Umfange vollzieht, dem Auge in höchst auffälliger Weise durch einen Farbenumschlag aus Rot in Braun. Es ist geglückt, das Methämoglobin in Kristallen zu erhalten. Es gelingt durch Einwirkung eines Reduktionsmittels, wie z. B. des **Schwefelammoniums**, leicht, das Methämoglobin in reduziertes Hämoglobin zu verwandeln und man braucht dann nur kräftig mit Luft zu schütteln, um die hellrote Färbung und die charakteristischen Streifen des Oxyhämoglobins wieder auftreten zu sehen Das Methämoglobin wird (nach KOBERT) durch **Blausäure** in Zyanhämoglobin übergeführt. Auf der Rotfärbung der braunen Lösung bzw. der Leichenorgane beim Zusatze von Blausäure beruht eine wichtige **forensische** Probe. — Auch bei Zusatz einiger Tropfen **Wasserstoffsuperoxyd** zu einer Methämaglobinlösung entsteht Rotfärbung.

In sehr bequemer Weise kann Methämoglobin in folgender Weise nach NICLOUX[2]) dargestellt werden Wird defibriniertes Rinderblut mit einem Zehntel Volumen Alkohol versetzt, so fault es nicht und das Hämoglobin wandelt sich im Laufe einer Woche im Brutschrank in Methämoglobin um.

Das Wesen der Methämoglobinbildung[3]) ist noch nicht ganz aufgeklärt. Nach der Ansicht GAMGEES, HUFNERS und JÄDERHOLMS, denen sich zahlreiche Autoren angeschlossen haben, würde das Methämoglobin ebensoviel Sauerstoff, jedoch in festerer Bindung (die weder durch das Vakuum noch durch Kohlenoxyd gelöst werden kann) enthalten wie das Oxyhämoglobin. Stellt man das Oxyhämoglobin durch das Schema $Hb\langle{}^{O}_{O}|$ dar, so sollte $Hb\langle{}^{OH}_{OH}$ (nach HÜFNER) das Methämoglobin bedeuten. Nach KÜSTER[4]) würde das Methämoglobin aber nur halb soviel O enthalten: Hb—OH.

---

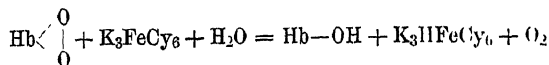
[1]) R v. ZEYNEK, Zeitschr. f physiol Chem. 1901, Bd. 33.

[2]) M. NICLOUX et G. FONTÈS, Bull. Soc. Chimie Biologique 1924, Tome 6, p 728.

[3]) **Literatur über Methämoglobin:** O COHNHEIM, Chemie der Eiweißk. 1911, 3. Aufl., S. 345—349. — F. MÜLLER und W. BIEHLER, a a. O., S. 454—466. — G. QUAGLIERIELLO (Neapel), Arch. di Scienze biol. 1913, Vol. 5, p. 193. — W. KLEIN (Laborat. von Mangold), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd 156, S. 324.

[4]) W. KÜSTER, Zeitschr f physiol. Chem. 1910, Bd 66. 1911, Bd. 71. — W. MANCHOT (Würburg), ebenda 1910, Bd. 70.

Beispielsweise soll sich die Reaktion zwischen Oxyhämoglobin und Ferrizyankalium nach der Gleichung

$$Hb\!<\!\begin{array}{c}O\\ |\\ O\end{array} + K_3FeCy_6 + H_2O = Hb{-}OH + K_3HFeCy_6 + O_2$$

vollziehen[1]. Es hängt dies mit der Frage der Wertigkeit des Eisens im Blutfarbstoffe zusammen (s. oben).

Auf Grund neuer gründlicher Untersuchungen sehr zahlreicher Methämoglobinarten ist F. Haurowitz[2] (im Laboratorium Zeyneks in Prag) zu folgender Formulierung gelangt:

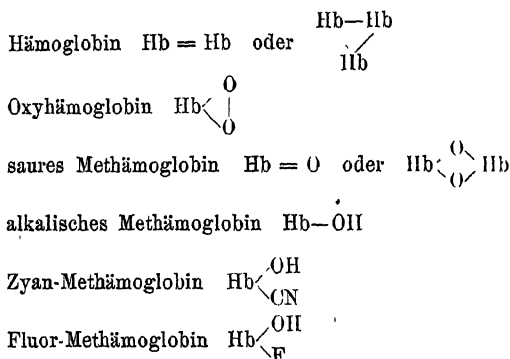
Hämoglobin $Hb = Hb$ oder $\begin{array}{c}Hb{-}Hb\\ \diagdown\ \diagup\\ Hb\end{array}$

Oxyhämoglobin $Hb\!<\!\begin{array}{c}O\\ |\\ O\end{array}$

saures Methämoglobin $Hb = O$ oder $Hb\!<\!\begin{array}{c}O\\ O\end{array}\!>\!Hb$

alkalisches Methämoglobin $Hb{-}OH$

Zyan-Methämoglobin $Hb\!<\!\begin{array}{l}OH\\ CN\end{array}$

Fluor-Methämoglobin $Hb\!<\!\begin{array}{l}OH\\ F\end{array}$

mozyanin.

Es scheint Regel zu sein, daß die Gegenwart metallischer Katalysatoren für den normalen Ablauf respiratorischer Vorgänge notwendig ist. So findet sich im Blute vieler Mollusken und Krustazeen das rote Hämoglobin durch das blaue Hämozyanin vertreten; das arterielle Blut eines Oktopus ist blau, das venöse farblos. Das Hämozyanin ist nun ein kristallisierbarer Eiweißkörper, der ähnlich wie das Hämoglobin, Sauerstoff locker zu binden vermag, jedoch merkwürdigerweise kein Eisen, sondern Kupfer enthält.

Bereits Harless hatte die Fähigkeit des Blutes von Schnecken und Zephalopoden erkannt, unter Einwirkung von Sauerstoff und Kohlensäure seine Farbe zu ändern. Dann war es Léon Frédéricq, der die Färbung an ein kupferhaltiges Chromoprotein gebunden fand, dem er den Namen Hämozyanin[3] (von αἷμα und κυανός) beigelegt hat. Es gelingt bei großen Exemplaren von Oktopus, bei denen die Hauptarterie etwa den Durchmesser einer Kaninchenkarotis besitzt, leicht, in dieselbe eine Kanüle einzuführen und so 30—40 cm³ Blut zu gewinnen. Zu diesem Zwecke fixiert man das Tier, dessen 8 mit Saugnäpfen bewehrte Arme man vorher in einem Sacke eingeschnürt hat, auf einem Gestelle in einem mit Seewasser gefüllten Gefäß. Durch einen longitudinalen Einschnitt wird Haut und Mantel durchtrennt; man sieht dann sogleich an der Seite des Ösophagus die dunkelblaue, pulsierende Arterie durchschimmern. Sobald man die Atmung stört, indem man das Tier aus dem Wasser nimmt oder indem man einen Finger in die Mantelhöhle einführt, sieht man sogleich das strömende Blut innerhalb der Arterie verblassen.

---

[1] B. v. Reinbold, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 85.

[2] F. Haurowitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 138, S. 68.

[3] **Literatur über Hämozyanin:** O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. niederer Tiere, Jena 1903, S. 61—67. — M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1901, Bd. 33; 1904, Bd. 43. — Ch. Dhéré, Teil I—VII, Journ. de Physiol. 1915—1922, Tome 16—21. — G. Quagliariello (Neapel), Wintersteins Handb. d. vergl Physiol. 1922, Teil 1, S. 603 bis 625. Die Naturwissensch. 1923, S. 263—268. — F. Müller und W. Biehler, a. a. O. S. 416—422.

Im Blute findet sich das Hämozyanin im Plasma gelöst, nicht aber an Blutkörperchen gebunden. Es gelingt leicht, den Farbstoff zur Kristallisation zu bringen· nach HOFMEISTERS Ammonsulfatmethode oder durch Dialyse oder endlich nach DHÉRÉS Vorgange, indem man das dialysierte Blut einem Potentialgefalle unterwirft, wobei sich das Hämozyanin an der Anode ausscheidet. Wird der Niederschlag gesammelt, in verdünnter Kochsalzlösung aufgenommen und die Lösung sich selbst überlassen, so scheiden sich Kristalle ab. Das Hämozyanin der Weinbergschnecke kristallisiert in schönen hexagonalen Doppelpyramiden.

Die elementare Zusammensetzung ist bis auf den Kupfergehalt derjenigen anderer Eiweißkörper ähnlich. Der Kupfergehalt ist recht konstant· 0,34—0,38 % Es ist nicht gelungen, eine dem Hämatin analoge prosthetische kupferhaltige Gruppe abzuspalten. Das Hämozyanin verhält sich nicht viel anders als ein Kupferalbuminat; es gibt bereits ohne Kupferzusatz mit Alkalien direkt die Biuretreaktion

Was nun weiter die Eigenschaften des Hämozyanins betrifft, ist dasselbe in Wasser unlöslich und durch Dialyse fällbar; es koaguliert bei etwa 70°, seine Lösung gibt charakteristische Absorptionsstreifen. Es wirkt in ähnlicher Weise wie Hämoglobin katalytisch, sauerstoffübertragend, und bläut Guajak. Das hämozyaninhaltige Blut von Oktopus entfärbt sich unter der Luftpumpe erst bei sehr niedrigem Druck. Wird es steril aufgefangen und unter Toluol aufbewahrt, so reduziert es sich spontan im Verlaufe einiger Tage. — Wird das leukozytenhaltige Gerinnsel, das sich in dem der Ader entnommenen Blute bildet, mit der Zentrifuge abgetrennt, so bleibt die leukozytenfreie Fraktion unbegrenzt lange tiefblau. Die leukozytenhaltige Fraktion entfärbt sich schnell[1]. — Eine dem Kohlenoxyd-Hämoglobin analoge Verbindung gibt das Hämozyanin nicht, dementsprechend ist das Kohlenoxyd für Tiere mit Hämozyaninblut auch nicht giftig.

In bezug auf das Sauerstoffbindungsvermögen ist das Hämozyanin der Mollusken von jenem der Krustazeen scharf unterschieden, das erste bindet nach QUAGLIARIELLO im Mittel pro Gramm Kupfer 135 cm^3 O_2, das letztere aber 224 cm^3 O_2.

Daß das Hämozyanin ein richtiges Atmungsprotein ist (auch seine Dissoziationskurve ist konstruiert worden), kann nicht geleugnet werden. Was aber Mutter Natur damit bezweckt, daß sie manche Muscheln als echte Aristokraten mit blauem Blute, andere aber mit rotem, hämoglobinhaltigem Blute ausstattet, warum sogar innerhalb ein und derselben Familie z B. Solen ensis Hämozyanin, Solen legumen aber Hämoglobin in seinem Blute führt, vermögen wir trotz allen Kopfzerbrechens nicht zu ahnen.

Andere respiratorische Farbstoffe.

Es gibt aber außer dem Hämoglobin und dem Hämozyanin noch andere respiratorische Farbstoffe. Da wäre wohl das von MACMUNN entdeckte Echinochrom in der Periviszeralflüssigkeit mancher Seeigel zu nennen, ein hochroter, eisenhaltiger, an amöboide Zellen gebundener Farbstoff.

Ferner das Chlorocruorin[2]), ein grüner Farbstoff im Blute mancher mariner Würmer, anscheinend auch eisenhaltig, mit charakteristischem Absorptionspektrum. Schneidet man z. B. dem Röhrenwurm Spirographis Spallanzanii die zierlichen Kiemenbüschel ab, so sieht man grüne Blutstropfen herausquellen. Man hat ein reduziertes und ein Oxychlorocruorin sowie ein Metachlorocruorin beschrieben. Die Menge des von einem Quantum Spirographisblutes bei Zusatz von Ferrizyankalium abgegebenen Sauerstoffes beträgt etwa ein Drittel jener Menge, welche Menschenblut unter gleichen Bedingungen abzugeben vermag. Ein aus Chlorocruorin hergestelltes Porphyrin ähnelt angeblich sehr dem Hämatoporphyrin.

Auch das Hämerythrin KRUKENBERGS mag wohl hierher gehören. Die einem lebenden Exemplare des marinen Wurmes Sipunculus durch Einschnitt in den Hautmuskelschlauch entnommene rötliche Flüssigkeit, mit Luft geschüttelt, färbt sich tiefrot; schüttelt man dann mit Kohlensäure, so erfolgt schnelle Entfärbung.

---

[1]) F. BOTTAZZI, Journ. de Physiol. 1917/18, p. 17.

[2]) Von LANKASTER, GRIFFITHS und KRUKENBERG studiert. — Ferner H. MUNRO FOX, Proc of the Cambridge Philos. Society 1924, Vol. 1, p. 204; Ronas Ber. f. d. ges. Physiol. Bd. 30, S. 678.

Alle diese Dinge sind ganz ungenügend bekannt Die Analysen von GRIFFITHS sind kaum brauchbar; das einzige, was daraus zu entnehmen sein dürfte, ist der Eisengehalt derartiger Substanzen.

Chromogen des Aszidienblutes.

Schließlich noch ein biologisches Kuriosum: Das Blut mancher Aszidien (Seescheiden) zeigt nach Verlassen des Körpers eine sehr auffallende Veränderung, indem es eine tiefblaue Färbung annimmt. Das Chromogen gehört nicht dem Plasma, sondern den Blutzellen an HARLESS (1847) hat das Phänomen folgendermaßen geschildert. »Schneidet man die lederartige Bedeckung der Ascidia mamillaris an und entleert so die Blutgefäße ihres Inhaltes, so erhält man eine wasserhelle Flüssigkeit, die nach Ablauf einiger Minuten an der Luft tiefblau wird; ebenso erscheint auch nach längerer Zeit die ganze Hautbedeckung, indem der Inhalt der Hautgefäße durchschimmert. Das Blut färbt sich durch Einleiten von Sauerstoff oder Stickstoff nicht blau; aber schon die ersten Blasen Kohlensäure riefen eine dunkelblaue Färbung hervor. Als nun mit Sauerstoff geschüttelt wurde, verschwand die blaue Farbe wieder.« HENZE[1]) an der Neapler zoologischen Station hat nun die überraschende Entdeckung gemacht, daß dieses Chromogen Vanadium anscheinend in Form des Vanadinsäureanhydrides Vd_2O_5 enthält.

Alle diese Dinge bringen uns so recht zum Bewußtsein, mit wie vielgestaltigen Mitteln die Natur ihren wunderbaren Zielen zustrebt, und wie herzlich wenig das von uns Erforschte im Vergleiche zum unermeßlichen Reiche des noch Unerforschten bedeutet.

---

[1]) M HENZE, Zeitschr. f physiol. Chem. 1912, Bd 79, und frühere Arbeiten

XV. Vorlesung.

Das Hämatin und seine Derivate.

Wir wenden unsere Aufmerksamkeit nunmehr der Farbstoffkomponente des Blutfarbstoffes zu, welche ihrer Menge nach etwa 4% des letzteren ausmacht.

Hämatin und Hämochromogen.

Ebenso wie der Blutfarbstoff, so existiert auch seine eisenhaltige Farbstoffkomponente in zwei Oxydationsstufen. Findet die Zersetzung des Blutfarbstoffes bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so entsteht das von HOPPE-SEYLER entdeckte reduzierte Hämatin oder Hämochromogen. Bei Gegenwart von Sauerstoff geht dieses schnell in Hämatin[1] über Wird eine alkalische Hämatinlösung, welche »dichroitisch« erscheint, nämlich im durchfallenden Lichte rot, in dunnen Schichten jedoch grünlich, mit einem passenden Reduktionsmittel (wie Schwefelammon, Stokescher Lösung (s. o.) oder mit Hydrazinhydrat) versetzt, so schlagt die Farbe in das schöne Kirschrot des Hämochromogens um. Man nimmt an, daß das Eisen im Hämochromogen zweiwertig, im Hämatin aber dreiwertig sei.

Das Hämatin in saurer Losung zeigt vier Absorptionsstreifen, die aber von sehr verschiedener Intensitat und Deutlichkeit sind. In alkalischer Lösung zeigt das Hämatin nur einen Streifen, der großtenteils zwischen C und D gelegen ist.

Die kirschrot gefärbte alkalische Hämochromogenlösung zeigt zwei Streifen. einen dunkleren zwischen D und E und einen anderen, breiteren und verschwommeneren bei C.

Im trocknen Zustande ist das Hämatin ein amorphes, blauschwarzes Pulver, unlöslich in Wasser, neutralem Alkohol und Äther, löslich in säurehaltigem Alkohol und Äther und sehr leicht löslich in Alkalien.

KUSTER sowohl als auch HANS FISCHER schreiben dem Hämatin die Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4Fe(OH)$, dem (durch Ersatz des am Eisen haftenden Hydroxyls durch ein Chloratom daraus abgeleiteten) Hämin die Formel $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ zu. WILLSTADTER allerdings nimmt eine Formel mit nur 33 C an[2]).

---

[1]) **Literatur über Hämatin und Hämochromogen:** W. KUSTER Die eisenhaltige Komponente des Blutfarbstoffes, ihr Nachweis und ihre Derivate, Abderhaldens Handb. d Arbeitsmeth. I, Teil 8, 1922, S 201—222. — H. FISCHER, Häminderivate, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 356—368. — O. SCHUMM (Hamburg), Bildung, Vorkommen und Merkmale des Hämatins Nachweis und Bestimmung von Hämatin im Blutserum, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. I, Teil 8, 1922, S. 365—382 (Handhabung des Gitterspektrometers).

[2]) **Literatur über die Zusammensetzung des Hämatins und Hämins:** F N SCHULZ, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, I, S. 511. — B v. REINBOLD, Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 6, S. 228—242. — KÜSTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 165; 1911, Bd. 71, S. 100 und Ber. d deutsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 370. — M. NENCKI und ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 43, S 11. — P. EPPINGER, Dissert. München 1907. — W. KUSTER und K. FUCHS, Ber. d deutsch. chem. Ges. 1907, Bd. 40, S. 2023. — W. KUSTER, ebenda 1910, Bd. 43, S. 370 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 169, vgl. auch REINBOLD, a a O. — H. FISCHER, Ergebn. d. Physiol. 1916, Bd. 15, S. 185, 227.

Das Hämin bildet dünne Blättchen und Säulen des triklinen Systems. Seine 4 O-Atome gehören zwei Karboxylen an: das Hämin ist eine zweibasische Säure. Doch sind diese beiden Karboxylgruppen nicht gleichwertig, insofern nur die eine derselben leicht, die andere aber viel schwerer durch Methyl substituierbar ist. Der Diäthylester entspricht der Formel $C_{34}H_{30}(C_2H_5)_2O_4N_4FeCl$. Dem Hämin entspricht ein analoges bromsubstituiertes Produkt, von welchem ein Di- und Trihydrobromid $C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr \cdot 2\,HBr$ und $C_{34}H_{32}O_4N_4FeBr \cdot 3\,HBr$ bekannt ist. Das Hämin ist eine ungesättigte Verbindung und vermag dementsprechend sein Ester noch Brom anzulagern.

Alle Behauptungen, denen zufolge bei der Darstellung des Hämins mit Hilfe von Eisessig, Amylalkohol u. dgl. diese Verbindungen in das Molekül eintreten sollten, sind unrichtig. Es gibt kein Azethämin u. dgl., sondern nur ein Hämin. HETPER und MARCHLEWSKI haben gezeigt, daß man ein und dasselbe Hämin erhält, wenn man bei der Darstellung statt der Essigsäure Propionsäure benutzt[1]).

Durch Reduktion mit Kalium in Methylalkohol im Autoklaven oder durch Wasserstoffaddition bei Gegenwart von metallischem Palladium vermag das Hämin 4 H-Atome anzulagern und in Mesohämin $C_{34}H_{36}O_4N_4FeCl$ überzugehen[2]).

tellung Hämins, natins Hämo-nogens.

Die Darstellung des Hämatins erfolgt am besten auf dem Umwege über das leicht kristallisierende Hämin, einem Derivate, welches sich aus dem ersteren durch Umtausch einer Hydroxylgruppe gegen ein Chloratom ableitet.

Wird eine kleine Menge eingetrockneten Blutes auf dem Objektträger mit einigen Körnchen Kochsalz und einem Tropfen Eisessig vorsichtig erwärmt, so sieht man das Hämin alsbald in Form dunkelgefärbter, sehr charakteristischer rhombischer Tafeln und Prismen auskristallisieren. Es sind dies die altehrwürdigen, forensisch bedeutsamen »Teichmannschen Blutkristalle«.

Zur Darstellung im großen wird gewaschener Blutkörperchenbrei durch Sieden mit angesäuertem Wasser auskoaguliert; das abgepreßte Koagulum wird bei Zimmertemperatur mit oxalsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol extrahiert, das hämatinhaltige Filtrat erwärmt, mit Salzsäure in passender Menge versetzt und stehen gelassen: in der Kälte scheidet sich das Hämin als Kristallpulver ab[3]).

Die Häminkristalle sind unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther, löslich in säurehaltigem Alkohol, leicht löslich in Alkalien.

Wird eine alkalische Lösung in Wasser mit Säure versetzt, so fällt das Hämatin als dunkelgefärbter amorpher Niederschlag aus.

Um Hämochromogen zu gewinnen, kann man beispielsweise so vorgehen, daß man Hämatin in ammoniakhaltigem Alkohol löst, durch einen Überschuß von Hydrazin zu Hämochromogen reduziert und sodann

---

1) J. HETPER und L. MARCHLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 42, S. 65; vgl. auch St. v. SIEWERT (Pharm. Inst. Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1908, Bd. 58, S. 386.

2) H. FISCHER mit RÖSE und HAHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 88; 1914, Bd. 91.

3) Varianten der Methodik von NENCKI und ZALESKI, MÖRNER, SCHALFEJEW, KUSTER u. a. Das Umkristallisieren erfolgt am besten aus chininhaltiger Chloroform durch Zusatz alkoholischer Salzsäure oder mit Hilfe von kochsalzhaltigem Eisessig (SCHALFEJEW, PILOTY).

mit Alkoholäther fällt. Man erhält so das Hämochromogen in Form eines ziegelroten Pulvers [1]).

Hämatoporphyrin und verwandte Substanzen

Wenn wir nunmehr daran gehen, uns mit den wichtigsten Abbauprodukten des Hämatins vertraut zu machen, stoßen wir zunächst auf die Gruppe des Hämatoporphyrins und seiner Verwandten [2]).

Durch Einwirkung bromwasserstoffgesättigten Eisessigs auf Hämin wird (nach einem von NENCKI und ZALESKI angegebenen Verfahren) ein schöner eisenfreier Farbstoff, das Hämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_6$ erhalten, der das Kohlenstoffskelett des Hämatins mit seinen 34 C-Atomen noch in intaktem Zustande einschließt. Das Hämatoporphyrin ist reicher an H und O als sein Ausgangsprodukt. Die Umwandlung erfolgt unter Anlagerung von $2 H_2O$. Untersuchungen von HANS FISCHER [3]) haben uns darüber belehrt, daß von den sechs Sauerstoffatomen des Hämatoporphyrins deren vier auf zwei Karboxylgruppen entfallen. Man hat einen Dimethyläther $C_{32}H_{34}N_4(COOH)_2(O.CH_3)_2$ und einen Dimethylester des Dimethyläthers $C_{32}H_{34}N_4(COO.CH_3)_2(O.CH_3)_2$ dargestellt. Für das Hämatoporphyrinspektrum sind vier Bänder im Orange, Grün und Grünblau charakteristisch.

Wir kennen nun einige Substanzen, die sich vom Hämatoporphyrin durch einen Mindergehalt an Sauerstoff unterscheiden.

Bei Behandlung des Hämatoporphyrins mit Zinn und Salzsäure tritt als erstes Reduktionsprodukt das Desoxyhämatoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_5$ auf [4]). Ein weiteres Reduktionsprodukt ist das Mesoporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_4$, welches ZALESKI [5]) durch Reduktion des Hämins mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium erhalten hat. Ein weiteres, um noch zwei Sauerstoffatome ärmeres Produkt ist das Phylloporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_2$, welches als Derivat des Chlorophylls (s. u.) erhalten worden ist. Die Reihe dieser Verbindungen präsentiert sich also folgendermaßen

Hämatoporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_6$
Desoxyhämatoporphyrin . .	$C_{34}H_{38}N_4O_5$
Mesoporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_4$
Phylloporphyrin	$C_{34}H_{38}N_4O_2$

Von der physiologischen und pathologischen Bedeutung der Substanzen dieser Reihe soll an anderer Stelle ausführlich die Rede sein (Vorlesung 51).

---

1) Wer sich über diese interessante Verbindung genauer belehren will, sei auf die prächtig ausgestattete, aus dem Kobertschen Institute hervorgegangene Monographie von WALTER DILLING verwiesen (woselbst auch die noch gegenwärtig strittige Frage über die Art der Entstehung des Hämoglobins unter Einwirkung von Pyridin, Piperidin u. dgl. ausführlich erörtert wird), sowie auf die neuesten Arbeiten v. ZEYNEKS und seiner Schüler und auf eine das Kohlenoxydhämochromogen betreffende Arbeit von PREGL aufmerksam gemacht. W. DILLING, Atlas der Kristallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene, mit einem Vorwort von R. KOBERT. Verlag von F. Enke, Stuttgart 1910. — F. BARDACHZI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 70, S. 205. — E. KALMUS, ebenda S. 218. — R. v. ZEYNEK, ebenda S. 224. Vgl. auch CEVIDALLI, Arch. ital. de Biol. 1905, Vol. 43, p. 387. — F. PREGL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 173.

2) **Literatur über Hämatoporphyrin und verwandte Substanzen:** W. KUSTER, Studien auf dem Gebiete der Porphyrine, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. I. Teil 8, 1922, S. 213—250. — O. SCHUMM, Nachweis und Bestimmung von Porphyrinen im Blutserum und Organen, ebenda S. 354—368 (Gitterspektrometer!). — H. FISCHER, Oppenheimers Handb. 1924, I, S. 374—384.

3) HANS FISCHER, Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 32.

4) O. PILOTY, Annal. d. Chem. 1909, Bd. 366.

5) J. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 37.

Hier möchte ich nur bemerken, daß ein Teil der hierher gehörigen Produkte »Photosensibilatoren« sind, d. h. das Vermögen besitzen, Lichtenergie in chemische Energie umzusetzen. Sehr interessant in dieser Hinsicht ist auch ein farbloses schön kristallisierendes Produkt Mesoporphyrogen $C_{34}H_{42}O_4N_4$, das HANS FISCHER durch gemäßigte Einwirkung von Jodwasserstoff-Eisessig bei Gegenwart von Jodphosphonium auf Hämin oder Hämatoporphyrin erhalten hat. Es bildet farblose Kristalle, ist sehr luft- und lichtempfindlich. In alkalischer Lösung führt Luftoxydation dasselbe in Mesoporphyrin über. Dasselbe wirkt so stark photosensibilisierend, daß damit injizierte Mäuse bei Belichtung zugrunde gehen. Zum Unterschiede von Hämatoporphyrin ist das Mesoporphyrin in dieser Richtung unwirksam[1]).

Äthio-porphyrin. Eine sehr interessante Substanz ist das sauerstofffreie Äthioporphyrin[2]) $C_{31}H_{36}N_4$. Wird Hämatoporphyrin mit methylalkoholischer Kalilauge, Pyridin und Magnesiumoxyd im Autoklaven erhitzt, so erhält man das »Hämophyllin«, das in Äther leicht übergeht und eine fuchsinrote, stark fluoreszierende Lösung gibt. Durch Erhitzen von Hämophyllinkalium mit Natronkalk wird unter Kohlensäureabspaltung das Äthioporphyrin erhalten. Dasselbe kristallisiert aus Äther in schönen, glänzenden Prismen. Die ätherische Lösung erscheint bronzerot (das Spektrum zeigt vier starke Bänder), die Lösung in Eisessig prächtig blaurot.

Uro- und Kopro-porphyrin. Hieran schließen sich noch einige (insbesondere von HANS FISCHER und seinen Mitarbeitern) eingehend studierte Substanzen. Da wäre zunächst das Uroporphyrin im Harne (Näheres s. Vorl. 51), anscheinend $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$. Dasselbe kann durch Abspaltung von vier Karboxylen in das im Kote vorkommende Koproporphyrin $C_{36}H_{36}N_4O_8$ übergehen. Es ist kürzlich HANS FISCHER[3]) gelungen, kristallisiertes Koproporphyrinkupfer auch aus frischer Hefe darzustellen.

Turazin. Hierher gehört ferner das Turazin, ein prächtig roter Farbstoff aus den Schwungfedern des in den Wäldern Westafrikas einheimischen Turoko (Pisangfresser, Helmvogel). Der Farbstoff enthält gegen 6% Kupfer, welches beim Verbrennen der roten Federn die Flammen grün färbt. Der Farbstoff kann den mit Alkohol und Äther extrahierten Federn mit verdünntem Ammoniak entzogen werden. Man erhält so eine weinrote Lösung, aus der das Turazin durch Essigsäure als gelatinöser, leuchtendroter Niederschlag gefällt werden kann. Wird durch Bromwasserstoff-Eisessig das Kupfer abgespalten, so erhält man eine uroporphyrinartige Substanz[4]).

…rphyrin. Hierher gehören ferner Farbstoffe verschiedener buntgefärbter Eierschalen so z. B. der Möven, Kibitze, Sperlinge, Amseln, Lerchen). H. FISCHER hat das Porphyrin der Möveneier kristallisiert erhalten, dasselbe enthält zwei Karboxylgruppen

…opyrrol. Trotzdem das Hämatin und seine Derivate so vielfach untersucht worden waren, gehörte noch vor etwa 20 Jahren der Farbstoff des Blutes zu den hinsichtlich ihrer chemischen Konstitution völlig unbekannten Substanzen. Es fehlte sogar jeder bestimmte Anhaltspunkt, der auch nur seine Einreihung in eine der chemischen Hauptkategorien irgendwie ermöglicht hätte. Da war es das Genie MARCEL NENCKIS, das hier blitzlichtartig das tiefe Dunkel erhellte und der Forschung neue gangbare Wege wies; und zwar geschah es durch die Entdeckung des Hämopyrrols, daß der

---

1) Ein einfacher Vorgang zur Darstellung von Rohporphyrin ist kürzlich von O. SCHUMM (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 139, S. 219) angegeben worden: Blut enthaltende Gefäße werden in große, halb mit rauchender Salzsäure gefüllte Zylinder gesenkt und darin zertrümmert. Nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdunstung des Lösungsmittels wird der Farbstoff in Kalilauge gelöst und mit Essigsäure gefällt. Ein Teil desselben konnte kristalinisch erhalten werden.

2) WILLSTÄDTER, Liebigs Ann. 1913, Bd 400, S. 182.

3) H. FISCHER und H. FRITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 144, S 101.

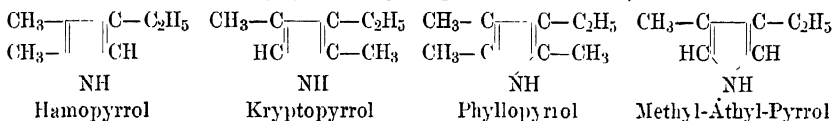
4) H. FISCHER und H. HILGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 148, S. 49.

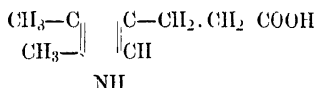
tote Punkt, auf den die Forschung hier angelangt war, glücklich überwunden wurde.

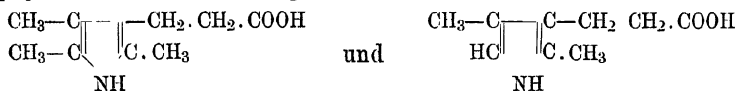
Indem NENCKI und ZALESKI[1]) Hämin mit Hilfe von konzentriertester Jodwasserstoffsäure und von Jodphosphonium einer äußerst energischen Reduktion unterwarfen und das Reaktionsgemisch bei alkalischer Reaktion destillierten, wurde das Hämopyrrol in Form eines penetrant riechenden, flüchtigen, leicht veränderlichen Öles von stark basischen Eigenschaften gewonnen. Dasselbe wurde in Form eines Pikrates und einer Quecksilberchlorid-Doppelverbindung analysiert und für ein Pyrrolderivat von der Zusammensetzung $C_8H_{13}N$ angesehen. Die Pyrrolnatur des Produktes verrät sich schon durch die schöne Rotfärbung, die es einem mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspane erteilt.

Das rohe ölige Hämopyrrol NENCKIS hat sich nun als ein Gemenge erwiesen. Dank den mit einem großen Aufgebote chemischer Technik ausgeführten meisterhaften Arbeiten von PILOTY, WILLSTÄDTER, HANS FISCHER, KUSTER und ihrer Mitarbeiter ist Roh-Hämopyrrol als ein Gemenge alkylierter Pyrrole erkannt worden[2]).

Man unterscheidet gegenwärtig folgende Produkte[3]):

Hämopyrrol	Kryptopyrrol	Phyllopyrrol	Methyl-Äthyl-Pyrrol
CH_3—C, CH_3—C; C—C_2H_5, CH; NH	CH_3—C, HC; C—C_2H_5, C—CH_3; NH	CH_3—C, CH_3—C; C—C_2H_5, C—CH_3; NH	CH_3—C, HC; C—C_2H_5, CH; NH

Dem Hämopyrrol nahe steht die Karbonsäure

CH_3—C, CH_3—C; C—CH_2.CH_2 COOH, CH; NH

welche PILOTY bei Reduktion des in rauchender Salzsäure gelösten Hämatoporphyrins erhalten hat[4]). Später hat man auch die Produkte

CH_3—C, CH_3—C; C—CH_2.CH_2.COOH, C.CH_3; NH und CH_3—C, HC; C—CH_2 CH_2.COOH, C.CH_3; NH

beschrieben.

Hämatinsäuren.

Von diesen Produkten lassen sich auch eine Reihe von Derivaten ableiten, die KÜSTER[5]) in einer langen Serie vortrefflicher Arbeiten aus den verschiedensten Hämatinderivaten durch Oxydationsprozesse erhalten hat; es sind dies die Hämatinsäuren und ihre Derivate. Nachstehendes Schema mag Ihnen den Zusammenhang klar machen:

---

[1]) M. NENCKI und ZALESKI, Ber d. deutsch. chem. Ges. 1901, Bd. 34.

[2]) **Literatur über Hämatinabbau:** Sammelreferat von H. FISCHER, Ergebn. d Physiol. 1916, Bd. 15. — W. KÜSTER, Der Abbau des Hämatins und der Porphyrine und die Substanzen der Spaltung, Abderhaltens Handb. I, Teil 8, S. 251—320

[3]) Weitere von PILOTY und seinen Mitarbeitern beschriebene Produkte entstehen sekundär aus dem Phyllo- und Kryptopyrrol durch Einwirkung von Pikrinsäure u. dgl.

[4]) O. PILOTY, Ann. d. Chem. 1909, Bd. 366; 1910, Bd. 377.

[5]) W. KÜSTER und Mitarbeiter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1896, Bd. 29, S. 821; 1897, Bd. 30, S. 105, 1899, Bd 32, S. 677; 1900, Bd. 33, S. 3021; 1902, Bd. 35, S. 1268, 2948; 1904, Bd 37, S. 2470 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 28, S. 34; 1905, Bd. 44, S. 399, 1908, Bd. 54, S. 301; 1908, Bd. 55, S. 505; 1909, Bd. 59, S. 63; 1909, Bd. 61, S. 164. Vgl auch die übersichtliche Zusammenstellung: Biochem. Handlexikon 1911, B. 6, S. 261—276.

Hämatin

$CH_3-C--C-CH_2.CH_2.COOH$
$CH_3-C \quad CH$
NH

Hämopyrrol-Karbonsäure

Oxydation unter Absprengung einer Methylgruppe

$CH_3-C--C-CH_2.CH_3$
$CH_3-HC \quad CH$
NH

Hämopyrrol

Oxydation unter Abspaltung einer Methylgruppe

$CH_3-C--C-CH_2.CH_2.COOH$
$CO \quad CO$
NH

Imid der dreibasischen Hämatinsäure

$CH_3-C=C-CH_2.CH_3$
$CO \quad CO$
NH

Methyl-Äthylmaleinsäureimid

$CH_3-C=C-CH_2.CH_2.COOH$
$CO \quad CO$
O

Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure

$CH_3-C=C-CH_2.CH_3$
$COOH \quad COOH$

Methyläthylmaleinsäure

$CH_3-C=C-CH_2\ CH_2\ COOH$
$COOH \quad COOH$

Dreibasische Hämatinsäure

ielbild
ämins.

Das eingehende Studium der Abbauprodukte des Hämins hat zur Aufstellung von Formelbildern desselben geführt. Soviel ich sehe, stehen gegenwärtig die Bilder von HANS FISCHER, von WILLSTADTER und von KÜSTER in Diskussion.

Die Formel von HANS FISCHER[1] (mit C_{34}) lautet gegenwärtig:

$CH_3-C=C-CH_2.CH_2.COOH$ $\qquad$ $CH_3-C--C-CH_2.CH_2.COOH$

C $\quad$ C $\qquad\qquad$ C $\quad$ C

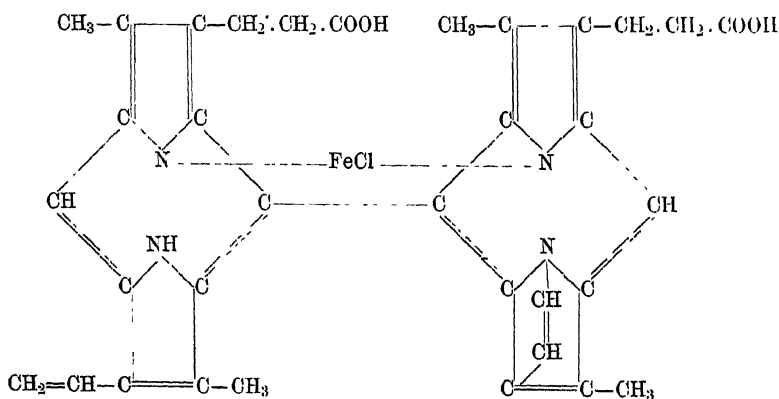
N ------ FeCl ------ N

CH $\quad$ C ------ C $\quad$ CH

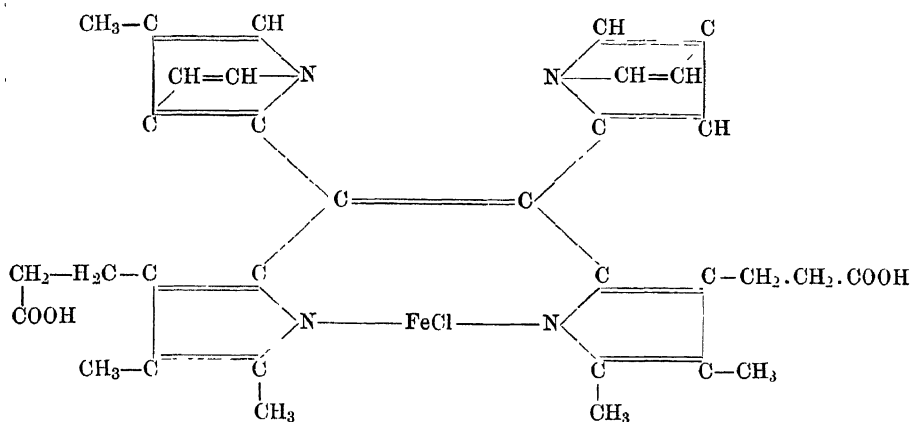
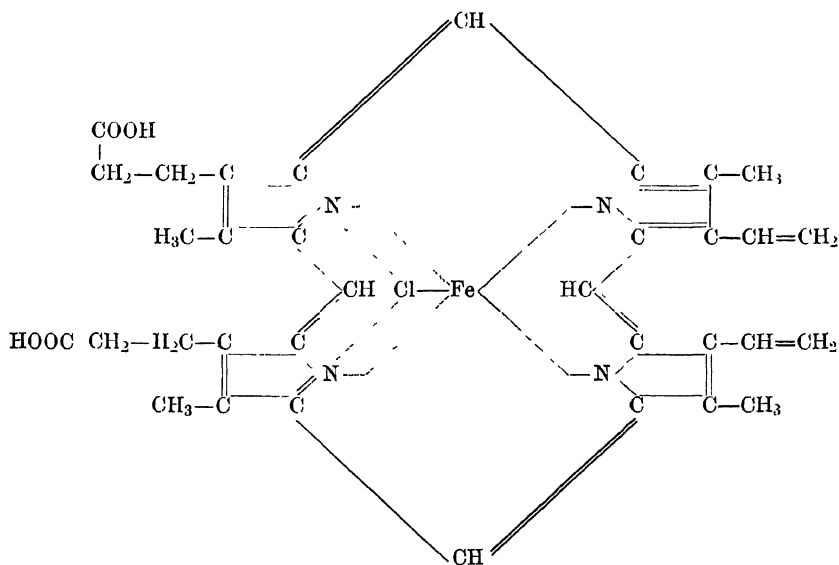
NH $\qquad\qquad$ N

C $\quad$ C $\qquad\qquad$ C $\quad$ CH $\quad$ C

$\qquad\qquad\qquad\qquad$ CH

$CH_2=CH-C=C-CH_3$ $\qquad$ $C=C-CH_3$

[1] H. FISCHER mit R. MÜLLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 142, S. 155; mit RÖSE, ebenda 1914, Bd. 89, S. 263.

WILLSTÄDTERS Formel (mit C_{33}) präsentiert sich wie folgt:

CH_3—C CH CH C
CH=CH—N N—CH=CH
C C C CH
C=C
CH_2—H_2C—C C C C—$CH_2.CH_2.COOH$
COOH N—FeCl—N
CH_3—C C C C—CH_3
CH_3 CH_3

KÜSTER wiederum gibt seiner Formel ($C_{34}H_{32}O_4N_4FeC$) folgende Gestalt[1]):

Fassen wir diese drei Formeln etwas näher ins Auge, so springt uns vor allem das Gemeinsame an ihnen in die Augen: das aus vier Pyrrolkernen gebildete Grundskelett und die im Zentrum schwebende FeCl-Gruppe. Schon die gegenseitige Verbindung gestaltet sich in den Bildern recht verschieden: KÜSTER nimmt die Verbindung durch vier symmetrisch gestellte Methingruppen $\ll$CH$\diagdown$ an; — WILLSTÄDTER eine ein-

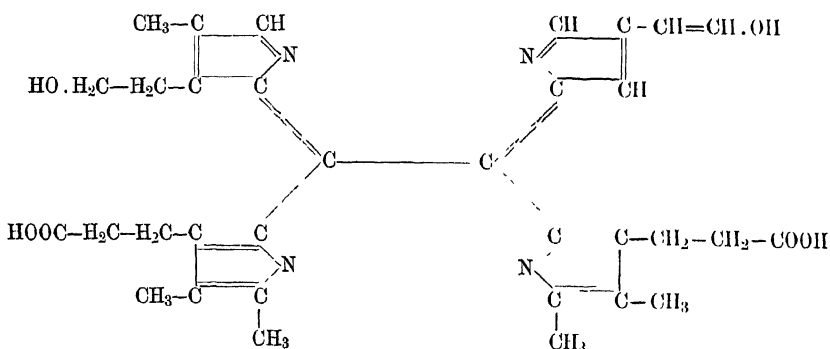
1) W. KÜSTER, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. I, Teil 8, 1922, S. 319.

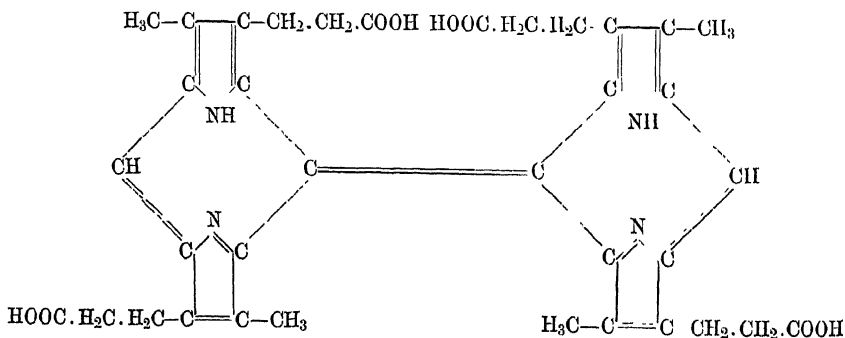
fache Spange $C{=}C$, H. FISCHER eine ähnliche Spange, aber überdies zwei Methine als Seitenpfeiler. Darüber, daß das Eisenatom sich mit zwei Valenzen an 2N-Atome anhängt, sind sich alle Forscher einig, ferner darüber, daß als Seitenketten vier Methylgruppen, und zwar $..CH_2.CH_2.COOH$-Gruppen vorhanden sind, welche das Hämin zu einer zweibasischen Säure stempeln. FISCHER nimmt eine Vinylgruppe und eine innere —CH=CH— Brücke zwischen einem C und N an, WILLSTÄDTER zwei derartige innere Brücken, KÜSTER aber zwei Vinylgruppen[1].

rmelbild Hämato- rphyrin.

Die Entscheidung darüber, was an diesen Vorstellungen richtig und was irrig ist, müssen wir der Zukunft überlassen.

Für das Hämatoporphyrin ist von WILLSTADTER die Formel (mit C_{33}) vorgeschlagen worden[2].

```
          CH3—C      CH                      CH     C-CH=CH.OH
              ‖       ╲N                  N╱         ‖
HO.H2C—H2C—C——————C                     C——————CH
                        ╲                   ╱
                         C———————————C
                        ╱                   ╲
HOOC—H2C—H2C—C      C                     C      C—CH2—CH2—COOH
              ═══════N                  N         |
          CH3—C——————C                     C——————C—CH3
                     |                     |
                    CH3                   CH3
```

Unter Zugrundelegung der Äthioporphyrinformeln und in Anlehnung an die Formulierung des Hämins werden für das Koproporphyrin $C_{36}H_{38}N_4O_8$ von H. FISCHER und HILGER[3]) mehrere Formeln aufgestellt z. B.

```
H3C—C═══C—CH2.CH2.COOH  HOOC.H2C.H2C-C═══C—CH3
    ‖   ‖                            ‖   ‖
    C   C                            C   C
      NH                               NH
CH          C═══════════════════C          CH
      N                                N
    C   C                            C   C
    |   |                            |   |
HOOC.H2C.H2C—C═══C—CH3          H3C—C═══C  CH2.CH2.COOH
```

[1]) In bezug auf die von KÜSTER an der Willstädterschen Formel geübten Kritik vgl. Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. I, Teil 8, 1922, S. 313—319.

[2]) Vgl. H. FISCHER in Oppenheimers Handb. I, 1924, S. 356ff.

[3]) H. FISCHER und J. HILGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 140, S. 223.

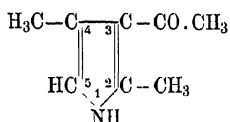
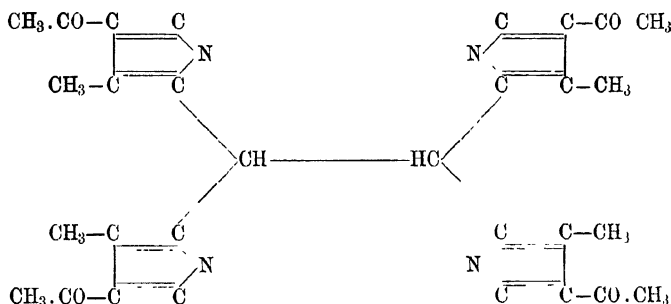
Synthetische Versuche.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die auf analytischem Wege gewonnenen Vorstellungen auf synthetischem Wege zu bestätigen, die Synthese des Hämopyrrols, Kryptopyrrols und Phyllopyrrols ist gelungen[1]).

Von besonderem Interesse ist aber ein Versuch H. FISCHERS[2]), ein vierkerniges Pyrrolderivat durch Verkettung von Glyoxal $\begin{matrix} COH \\ | \\ COH \end{matrix}$ mit 2,4-Dimethyl—3-Azetyl-Pyrrol

H₃C—C₄=₃C—CO.CH₃
HC⁵ ₁ ²C—CH₃
NH

zu erhalten.

CH₃.CO—C═C(N)C ... >CH——HC< ... C(N)C—CO CH₃, C—CH₃

Die Substanz kristallisiert in farblosen, derben Prismen, erinnert aber in ihrem Verhalten nicht an die Leukoverbindung des Porphyrins, wohl erhält man aber bei der Oxydation eine Substanz, die ein »Urobilinspektrum« gibt.

Bindung zwischen Globin und prosthetischer Gruppe

In bezug auf die Art der Bindung zwischen dem Globin und der prosthetischen Gruppe stellt KÜSTER[3]) (unter der Voraussetzung, daß das Eisen im Hämoglobin und Oxyhämoglobin zweiwertig, im Methämoglobin aber dreiwertig sei) folgendes Schema auf, das man als heuristischen Behelf immerhin gelten lassen mag:

Na₃ [>N, >N, $\overset{II}{Fe}$, —CO₂, —O₂C—HN<, N<, CO₂, CO₂ } Globin]

Hämoglobin

1) PILOTY und BLOMER, KNORR und HESS, H. FISCHER und BARTHOLOMÄUS

2) H. FISCHER und EISINGER, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1914, Bd. 47, S. 2026.

3) W. KÜSTER, Über den Blutfarbstoff und einige komplexe Ferrosalze; Chemie der Zelle und Gewebe 1924, Bd. 12, H. 1, S. 1—21. Ber. d. ges. Phys. Bd. 30. S. 672.

```
                       ···—O₂C\        /···
      ···\                      \NH\
          >N\                        \. .          |
      ···/    \                               , CO₂ |
               \  III                       /       |
  Na₂           >Fe·························  -     } Globin
               /  | \                       \       |
      ···\    /   |  \                  /··  ` CO₂  |
          >N/     |   \OH          N<               |
      ···/        —CO₂                 \····        |
```

Methämoglobin

Dieses Schema bringt die sicherlich berechtigte Idee zum Ausdrucke, daß das Hämoglobin eine »komplexe« Verbindung sei, in der das Eisenatom mit zwei Hauptvalenzen zwei Pyrrolstickstoffe festhält, mit drei Nebenvalenzen aber zu einem dritten Pyrrolstickstoffe sowie zu zwei Karboxylen des Globins in Beziehung tritt. Beim Übergang in Methämoglobin dagegen würde das Eisenatom dreiwertig werden, mit einer dritten Hauptvalenz ein Hydroxyl festhalten und dafür seine Beziehung zu einem dritten Pyrrolstickstoffe lösen, ohne aber seine Beziehung zum Globin zu ändern.

orophyll. Trotzdem ich im allgemeinen der Erörterung pflanzenphysiologischer Probleme im Rahmen dieser Vorlesungen keinen Raum gönnen kann, vermag ich doch der Versuchung nicht zu widerstehen, ihre Aufmerksamkeit auf die überaus interessanten Beziehungen zwischen Blatt- und Blutfarbstoff hinzulenken.

Von besonderer allgemein-biologischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das Chlorophyll bei energischem oxydativem und reduktivem Abbau zu denselben Endprodukten führt, wie der Blutfarbstoff.

Beim Abbau des Blattfarbstoffes stießen seinerzeit SCHUNCK und MARCHLEWSKI auf das bereits erwähnte Phylloporphyrin $C_{34}H_{38}N_4O_2$, dessen Formel sich nur durch ein Minus von 4 O von derjenigen des Hämatoporphyrins unterscheidet; auch weisen die Spektren beider Substanzen eine geradezu überraschende Ähnlichkeit miteinander auf. MARCHLEWSKI stellte durch künstliche Eisenanlagerung an das Phylloporphyrin einen Farbstoff, das Phyllohämin, her, welcher in höchst frappanter Weise an die Häminkristalle erinnert. Es ist ferner NENCKI und MARCHLEWSKI gelungen, durch Reduktion von Phyllozyanin mit Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium, genau wie aus Hämin, »Hämopyrrol« zu erhalten, und schließlich gewann MARCHLEWSKI sowie auch WILLSTÄDTER aus einer Reihe von Chlorophyllabkömmlingen durch oxydativen Abbau Substanzen, welche vollkommen mit den Hämatinsäuren und ihren Derivaten übereinstimmen.

Nach WILLSTÄDTER und STOLL[1]) läßt sich die Formel des Chlorophylls zu dem Ausdrucke $(C_{32}H_{30}N_4OMg)\begin{cases} COO.CH_3 \\ COO.C_{20}H_{39} \end{cases}$ auflösen. Dasselbe scheint drei Karboxylgruppen zu enthalten. Die eine ist mit Methylalkohol verestert, die andere aber mit dem aliphatischen, ungesättigten Alkohol Phytol $C_{20}H_{39}(OH)$ (der entsprechend gesättigte Alkohol müßte

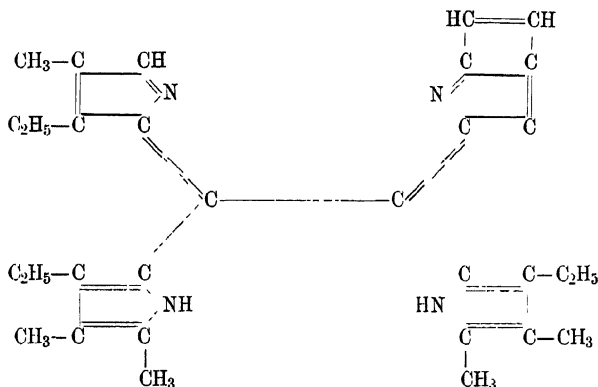
---

[1]) R. WILLSTÄDTER und STOLL, Untersuchungen über Chlorophyll, Springer 1913. Liebigs Ann. 1911, Bd. 380. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 87. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1917, Bd. 56. — Vgl. H. FISCHER, Oppenheimers Handb. I, 1924, S. 388—404. — R. WILLSTÄDTER, Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 6, S. 1—22.

$C_{20}H_{41}(OH)$ lauten). Das dritte Karboxyl scheint laktamartig an N gebunden zu sein.

Durch Einwirkung von Alkali in der Kälte erfolgt Esterspaltung und das Chlorophyll geht über in das Chlorophyllin $C_{32}H_{30}N_4OMg\langle{}^{COOH}_{COOH}$. Durch weitere Einwirkung von Alkali bei 200° und von Natronkalk resultiert unter Absprengung der Karboxyle das Äthiophyllin $C_{31}H_{34}N_4Mg$.

Aus den Phyllinen wird durch Behandlung mit Säuren das komplexe Magnesium abgespalten und man gelangt zu den Porphyrinen, die in ihrem spektroskopischen Verhalten große Ähnlichkeit mit den Phorphyrinen des Blutes aufweisen. Aus den Porphyrinen des Chlorophylls kann man durch Erhitzen mit Natronkalk die Karboxyle abspalten und man erhält so die Grundsubstanz der Porphyrine, das Äthioporphyrin WILLSTADTERS $C_{31}H_{36}N_4$:

```
                                          HC====CH
                                          |      |
CH3—C____CH                               C      C
    ||      \\N                         N//      ||
C2H5—C‾‾‾‾C                               C‾‾‾‾‾‾C
           \\                            //
             \C—————————————————————C//
             /
            /
C2H5—C____C                               C____C—C2H5
    |      \NH                        HN         |
CH3—C‾‾‾‾C                                C‾‾‾‾‾‾C—CH3
          |                               |
         CH3                             CH3
```

Die nahe Beziehung zum Blutfarbstoffe springt in die Augen.

So erscheint denn der langgesuchte Zusammenhang zwischen den respiratorischen Pigmenten des Tierreiches und den assimilatorischen Farbstoffen des Pflanzenreiches nunmehr definitiv festgestellt und wiederum ein Stück jener Scheidewand gefallen, welche das Tierreich vom Pflanzenreiche trennt und welche frühere Generationen mit soviel Respekt zu betrachten pflegten.

Von besonderem Interesse ist die schöne Entdeckung WILLSTÄDTERS, derzufolge das Chlorophyll nicht Eisen, sondern Magnesium enthält, und zwar in ganz ähnlicher Weise an den Stickstoff der Pyrrolkerne gebunden. Offenbar ist sowohl die assimilatorische Tätigkeit des Chlorophylls als auch die respiratorische Wirksamkeit des Hämoglobins an die Gegenwart von Metallen geknüpft, welche allem Anscheine nach hier die Rolle von Katalysatoren spielen und die Reaktionsgeschwindigkeit der sich in den Organen abspielenden Prozesse beeinflussen.

Rolle des Chlorophylls bei der Assimilation der Kohlensäure.

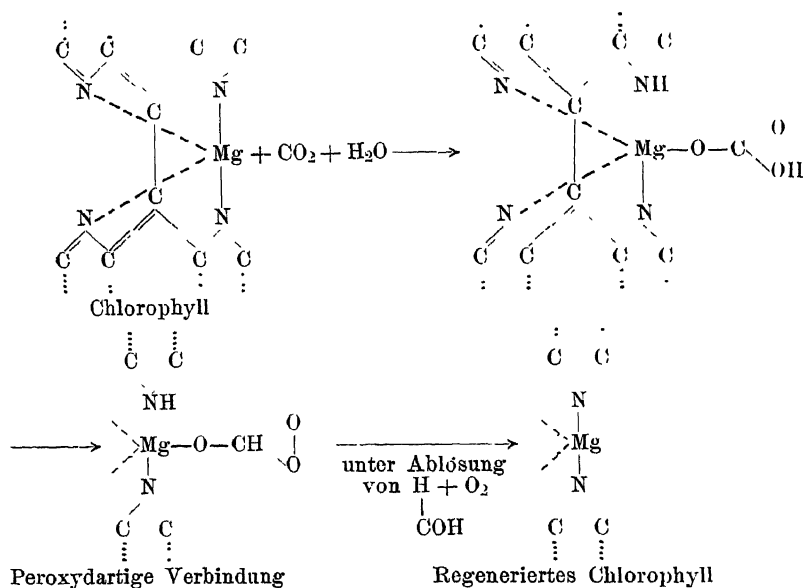
Über die Rolle, welche das Magnesium im Chlorophyll bei der Kohlensäure-Assimilation spielt, hat sich WILLSTÄDTER ganz bestimmte Vorstellungen gebildet, welche durch folgendes Schema angedeutet werden mögen:

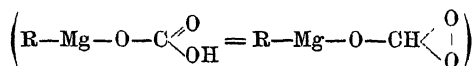
$$\text{Chlorophyll} > Mg + CO_2 + H_2O \longrightarrow > Mg{-}O{-}C\langle^{O}_{OH}$$

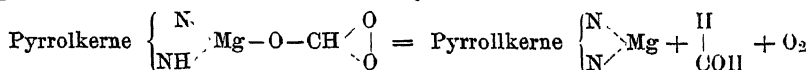
Chlorophyll

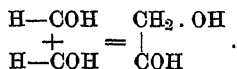
$$\longrightarrow \; >Mg{-}O{-}CH\langle^{O}_{O}| \xrightarrow[\text{von } H + O_2]{\text{unter Ablösung}} \; >Mg$$

von H + O₂ | COH

Peroxydartige Verbindung — Regeneriertes Chlorophyll

Die Sache wäre demnach so, daß im Chlorophyll das zweiwertige Magnesium-Atom zwischen zwei N-Atomen eingekeilt liegt, die es mit seinen beiden Hauptvalenzen festhält, während es überdies mit zwei Nebenvalenzen zu den beiden anderen Pyrrol-N des aus 4 Pyrrol-Ringen zusammengesetzten Chlorophyll-Skelettes in Beziehung tritt. Wenn nun die Kohlensäure unter Einwirkung der Energie des Sonnenlichtes in Aktion tritt, löst das Magnesium-Atom die eine seiner beiden Hauptvalenzen von einem N los und bindet dafür CO_2 $\left(R{-}Mg{-}O{-}C\langle^{O}_{OH}\right)$. Es erfolgt dann eine Umlagerung zu einer peroxydartigen Verbindung

$$\left(R{-}Mg{-}O{-}C\langle^{O}_{OH} = R{-}Mg{-}O{-}CH\langle^{O}_{O}|\right)$$

und schließlich Regeneration des ursprünglichen Chlorophylls unter Abspaltung von O_2 und Formaldehyd

$$\text{Pyrrolkerne}\begin{cases}N\\NH\end{cases}\!\!>Mg{-}O{-}CH\langle^{O}_{O}| = \text{Pyrrolkerne}\begin{cases}N\\N\end{cases}\!\!>Mg + \overset{H}{\underset{COH}{|}} + O_2$$

Das Formaldehyd geht dann in Zucker über ($6\,H.COH + C_6H_{12}O_6$) und dieser in Stärke. Wie das geschieht, ist noch unbekannt. Vielleicht könnte Glykolaldehyd die erste Zwischenstufe bilden:

$$\begin{matrix}H{-}COH\\+\\H{-}COH\end{matrix} = \begin{matrix}CH_2.OH\\|\\COH\end{matrix}.$$

Der Nachweis von Formaldehyd in der assimilierenden Pflanze ist Gustav Klein (im Wiener pflanzenphysiologischen Institut) mit Hilfe des Neubergschen Aldehyd-Abfangeverfahrens bereits gelungen. V. Grafe und L. Portheim haben die Formaldehyd-Assimilation durch grüne Blätter demonstriert.

Tierisches Chlorophyll

Bekanntlich treten auch im Tierreiche grüne Farbstoffe sehr verbreitet auf und ältere Autoren waren sehr geneigt, dieselben als »tierisches Chlorophyll« aufzufassen[1]). HANS PRZIBRAM hat jedoch gezeigt[2]), daß es echtes Chlorophyll im Tierkörper nur dort gibt, wo pflanzliches Chlorophyll aus der Nahrung oder als Produkt symbiotischer Algen unverändert hingelangen kann. Dagegen sind jene Pigmente, welche der Tierkörper selbst bildet (z B. diejenigen der Heuschrecken, der spanischen Fliegen, der Laubfrösche) vom Chlorophyll verschieden. Es schließt dies natürlich nicht aus, daß sie Derivate des genuinen Pflanzenfarbstoffes sind.

Entstehung des Hämoglobins

Es ist viel über die Frage gestritten worden, ob das Hämoglobin im Tierkörper direkt dem Chlorophyll des Pflanzenreichs entstamme. Es wäre immerhin denkbar, daß sich dieses im Organismus des Pflanzenfressers direkt oder indirekt in Hämoglobin umwandelt, und daß auch das Hämoglobin des Fleischfressers in letzter Linie aus dieser Quelle stamme Tatsache aber ist es jedenfalls, daß der embryonale Organismus Hämoglobin produzieren kann, ohne hämoglobin- oder chlorophyllhaltige Nahrung direkt aufgenommen zu haben, und daß Pflanzenfresser auch bei chlorophyllfreier Nahrung zu gedeihen vermögen

Mir scheint die Annahme am wahrscheinlichsten, daß der Zusammenhang zwischen Hamoglobin und Chlorophyll darauf beruhen durfte, daß beide demselben ringförmigen Komplexe im Eiweißmolekul entstammen Wir kennen zwei Mosaiksteine im Wunderbau des riesigen Eiweißmoleküls, welche den Pyrrolkern enthalten, also jenen Komplex, welcher dem Hämoglobin und Chlorophyll gemeinsam ist, es ist dies die Pyrrolidinkarbonsaure und das Tryptophan Es ist wohl anzunehmen, daß einer derselben oder beide beim Aufbau des Hamatins und Chlorophylls beteiligt sind Die Art, wie dies geschieht, zu ergrunden, ist ein Problem, dessen Lösung wohl erst den Biochemikern späterer Generationen vorbehalten bleiben durfte.

Die Frage hat eine eminente praktisch-medizinische Bedeutung Nach BÜRGI[3]) vermag der menschliche Organismus angeblich den Blattfarbstoff in Blutfarbstoff umzuwandeln und soll eine Kombination von Chlorophyll mit Eisen (»Chlorosan«) bei Menschen und Tieren die Zahl der Erythrocyten und des Hämoglobins erhöhen und, nebenbei bemerkt, ein vortreffliches Mittel zur Bekämpfung der Lungentuberkulose sein Jedenfalls verdient aber die Weiterentwicklung des Problems einige Aufmerksamkeit Auch soll Chlorophyll, in verschiedenen Formen dargereicht, eine anregende Wirkung auf das Froschherz, auf Froschmuskeln, auf den in Ringer suspendierten Darm, sowie auf den uberlebenden Uterus ausüben[4]).

Ein neues Patent betrifft die Darstellung eines eisenhaltigen Chlorophyllabbauproduktes zu therapeutischen Zwecken[5]) das Chlorophyll wird mit alkoholisch-wässeriger Oxalsäure zu magnesiumfreiem Phäophytin umgeformt Dieses wird nun in alkoholischer Lösung mit ätherisch-alkoholischer Lösung von Eisenazetat erwärmt. Dabei soll das Eisen an Stelle des ursprünglich im Chlorophylll enthaltenen komplex gebundenen Magnesiums treten und eine biologische Ähnlichkeit des Produktes mit dem tierischen Blutfarbstoffe zustande kommen.

---

1) **Literatur über die physiologische Bedeutung des Chlorophylls im Tierreiche:** O v. FÜRTH, Vergleichende chem. Physiol der niederen Tiere, Jena 1903, S. 493–508.

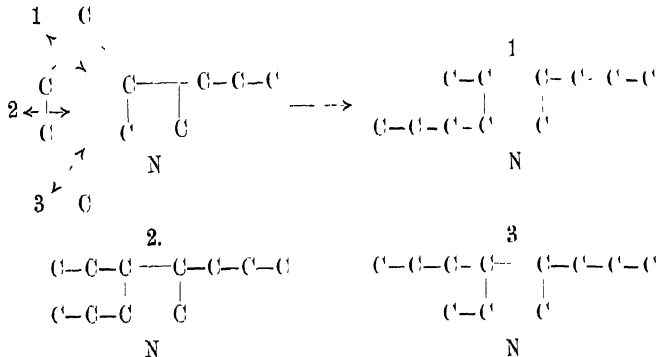
2) H. PRZIBRAM (Wien), Pflügers Archiv 1913, Bd 153

3) E BÜRGI (Bern), Schweizer Korrespondenzblatt 1916

4) GORDONOW (Labor. von BÜRGI, Bern, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 9, S. 409.

5) D R P 376287, ST MATYSIAK, Chem. Centralbl, 1924, Bd. 1, S. 968.

Fragen wir noch weiter, wie man sich etwa den Übergang des im Eiweißmolekül enthaltenen Indolkomplexes des Tryptophans in die charakteristischen mit Seitenketten garnierten Pyrrolkomplexe des Hämatins und Chlorophylls vorstellen könnte, so liegt es auf der Hand, daß dabei an eine Sprengung des Benzolringes gedacht werden mußte. Eine solche könnte an 3 Stellen erfolgen

```
   1   C
     ↙   ↘                                   1
    ↙  ↖                            C—C     C—C—C—C
   C         C———C—C—C                 |     |
2←|→        |    |         ——→    C—C—C—C    C
   C         C    C
     ↗               N                     N
    ↙
   3   C

             2.                             3
   C—C—C ——C—C—C—C              C—C—C—C—    C—C—C—C
        |    |                        |     |
   C—C—C     C                      C—C     C

             N                           N
```

Dabei konnte den durch die Häminformeln gestellten Anforderungen bis auf den einen Punkt Rechnung getragen werden, daß die Pyrrolkomplexe desselben vielfach an allen vier C mit anderen Kohlenstoffatomen in Verbindung stehen, während obiges Schema nur drei von den vier C-Atomen des Pyrrolringes mit Anhängseln versieht. Man mußte wohl, um über diese Schwierigkeit hinwegzukommen, etwa annehmen, daß die Methinspangen oder ⟩C—C⟨ = Spangen dieser Formeln durch Kondensation der dem Tryptophan entstammenden Pyrrolkomplexe mit Formol, Glyoxal oder dergleichen zustande kämen.

Eisenbedarf des Organismus.

Zum Schlusse noch einige Worte über den für den Aufbau des Hämatins unentbehrlichen Eisenbedarf des Organismus. Nach BUNGE sind neugeborene Säugetiere auffallend eisenreich; sie bekommen einen gewissen Eisenvorrat aus dem Mutterleibe auf ihren Lebensweg mit. Die Milch ist relativ eisenarm; so kommt es, daß ausschließliche, allzulang fortgesetzte Milchernährung Anämie zur Folge hat. Das Eisen kann zweifellos in anorganischer Form verarbeitet werden; anscheinend wird auch das Hämoglobin-Eisen vor der Resorption größtenteils aus seiner organischen Bindung abgespalten. Auf mikrochemischem Wege (man kann das Eisen etwa mit Ammoniumsulfid oder mit der Berlinerblaureaktion nachweisen) kann man das resorbierte Eisen auf seinem Wege aus dem Darm in die Darmepithelien, Leukozyten, Lymphdrüsen und Lymphbahnen und seine Ablagerung besonders in der Leber und in der Milz erfolgen. Versuche mit einfachen Nahrungsstoffen lehren, daß der Organismus seinen Eisenbedarf sicherlich mit anorganischem Eisen zu decken vermag und nicht etwa auf die Zufuhr des Eisens in organischer Form angewiesen ist. Wir kommen auf diese Frage noch in der 29. Vorlesung (Milz) zurück.

XVI. Vorlesung.

Lymphe, Exsudate und Transsudate.

Indem ich nunmehr zur Besprechung der Lymphe und ihrer Bildung übergehe, will ich hier doch wenigstens einige der Hauptergebnisse kurz erörtern, zu denen die Forschung auf diesem vielbearbeiteten und vielumstrittenen Gebiete gelangt ist. Ein ausführlicheres Eingehen auf diesen in das biophysikalische Gebiet hineinreichenden Gegenstand verbieten allerdings die Grenzen, welche diesen Erörterungen gesteckt sind, und ich möchte es nicht unterlassen, diejenigen, welche sich über diese recht schwierige Materie sowie über die Literatur genauer zu belehren wünschen, auf die kritischen Sammelreferate von ELLINGER[1]), HAMBURGER[2]), ASHER[3]), HÖBER[4]), OVERTON[5]), MAGNUS[6]), SCHULZ[7]) und GERHARTZ[8]) zu verweisen.

Die grundlegenden Arbeiten CARL LUDWIGS und seiner Schüler hatten zunächst zu der Anschauung geführt, daß die Entstehung der Lymphe auf eine Filtration des Blutplasmas durch die Kapillarwände zurückzuführen ist. Im letzten Dezennium des vergangenen Jahrhunderts trat jedoch HEIDENHAIN mit einer Lehre in den Vordergrund, derzufolge manche Erscheinungen auf dem Gebiete der Lymphbildung nicht auf rein physikalischem Wege durch Filtration und Diffusion erklärt werden können, vielmehr auf eine besondere sekretorische Tätigkeit der Kapillarendothelien hinweisen.

Die Frage, welche von diesen beiden Anschauungen zutreffend sei, hat nun im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte eine sehr umfangreiche Literatur gezeitigt[9]). In allen nur erdenklichen Kombinationen sind die Entstehungsbedingungen der Lymphe modifiziert worden, und man hat diese in bezug auf die Druckverhältnisse in den Lymphstämmen, auf ihren Gehalt an Wasser, Eiweiß, Zucker und Salzen, auf ihren osmotischen Druck u. dgl. auf das sorgfältigste untersucht. Sehr zahlreiche Versuche sind so mit den lymphtreibenden Mitteln ausgeführt worden, und die

---

[1]) A. ELLINGER, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, I, S. 355—394.
[2]) H. J. HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1904, Bd. 2, S. 30.
[3]) L. ASHER, Biochem. Zentralbl. 1905, Bd. 4, I, S. 45.
[4]) R. HÖBER, Korányi-Richters Handb.: Physikal. Chemie und Medizin 1907, Bd. 1, S. 345. Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 3. Aufl. 1911.
[5]) E. OVERTON, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 851—876.
[6]) R. MAGNUS, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 2, II, S. 99—115.
[7]) F. N. SCHULZ (Jena), Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 143—165.
[8]) H. GERHARTZ (Bonn), Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 166—188.
[9]) Unter den zahlreichen Autoren, welche sich an dieser Kontroverse in verdienstvoller Weise beteiligt haben, möchte ich nur einige, wie HAMBURGER, STARLING, BAYLISS, LAZARUS-BARLOW, COHNSTEIN, ASHER, O. COHNHEIM, SPIRO, BOTTAZZI, CARLSON, MAGNUS, KORÁNYI, GLEY und ihre Schüler und Mitarbeiter besonders erwähnen.

von HEIDENHAIN herstammende Unterscheidung zwischen den eine eiweißreiche Lymphe produzierenden Lymphagoga erster Ordnung (hierher gehören Extrakte aus Krebsmuskeln, Blutegeln, Muscheln, verschiedenen Säugetierorganen, ferner Pepton, Hühnereiweiß, Bakterienprodukte, Erdbeeren, Himbeeren) und den eine wasserreiche Lymphe erzeugenden Lymphagoga der zweiten Ordnung (wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze) hat dabei eine große Rolle gespielt Man hat den Druck in den Arterien und Venen gemessen und denjenigen in den Kapillaren zu berechnen versucht, wobei man die Druckverhältnisse durch Unterbindung der Aorta und einzelner Arterienstämme, durch Abklemmung der Pfortader und der unteren Hohlvene sowie abgesonderter Venengebiete (wie derjenigen der Niere der Speicheldrüse, des Hodens und der Extremitäten) modifizierte und gefäßverengende und -erweiternde Nerven durch Reizung, Durchschneidung und Giftwirkung spielen ließ Man hat ferner durch Aderlässe die Fullung des Gefäßsystems verringert und umgekehrt durch Infusion hyper , hypo- und isotonischer Losungen der verschiedensten Salze, von Zucker, Harnstoff usw. eine vermehrte Fullung derselben bewirkt; man hat die Viskositätsverhältnisse des Blutes durch Infusion von Leim- und Gummilösungen abgeändert; man hat mit besonderer Mühe und Sorgfalt die spezifische Tätigkeit einzelner Organe (wie der Speicheldrüsen, der Nieren, der Leber, des Pankreas, der Muskeln) in ihrem Einflusse auf die Lymphbildung studiert usw.

Fragen wir nun schließlich, was bei dieser Fulle experimenteller Arbeit, die, wie ich ehrlich eingestehen will, wohl nur von jemanden, der auf diesem Spezialgebiete Fachmann ist, ganz richtig bewertet werden kann, sich als Endresultat ergeben hat, so kommen wir leider zu der Einsicht, daß auch heute noch keine Einigung uber die Grundfragen erzielt worden ist Manche Fachleute stehen unbedingt auf dem Standpunkt, daß alle hier in Betracht kommenden Erscheinungen rein physikalisch-chemisch erklärt werden können. So resumierte z B ELLINGER[1]), daß keine Tatsache bekannt ist, welche uns zwingt, bei diesem Prozesse die Mitwirkung anderer Kräfte anzunehmen als derjenigen, welche wir auch außerhalb des Tierkörpers wirksam sehen und welche, um einen Ausdruck HEIDENHAINS zu gebrauchen, »physikalisch definierbar sind«.

Gegenüber einer solchen Auffassung weist z. B ein anderer Kenner dieses Gebietes, MAGNUS[2]), in seiner Zusammenfassung auf die von zahlreichen Forschern gemachte Beobachtung hin, daß die Lymphe und die Gewebsflüssigkeiten eine höhere molekulare Konzentration besitzen können als das Blut; die dafur vielfach gegebene Erklärung, daß aus den Blutgefäßen eine dem Blut isotonische Flüssigkeit in die Gewebe trete, und daß erst durch die Tätigkeit der Gewebszellen die molekulare Konzentration der Gewebsflüssigkeit erhöht werde, sei nicht befriedigend.

»Es scheint mir unmöglich,« sagt MAGNUS, »daß dauernd im Blute und in der Lymphe ein solcher Unterschied in der molekularen Konzentration besteht, ohne daß besondere Einrichtungen vorhanden wären, welche diesen Druckunterschied aufrecht erhalten. Es ist wohl am nächstliegenden, wenn wir diese Kräfte in die Gefäßwand selbst verlegen und

---

1) a. a. O. S 392
2) a. a. O S. 113

Quellungsdruck als treibende Kraft des Flüssigkeitsstromes in den Geweben.

Es ist ein Verdienst des kürzlich verstorbenen Frankfurter Pharmakologen ALEXANDER ELLINGER[1]), auf ein wichtiges Moment aufmerksam gemacht zu haben, welches als treibende Kraft für den Flussigkeitsstrom im Organismus in Betracht kommt· es ist dies der Quellungsdruck der Proteine in Geweben und Körperflussigkeiten »Ist das Wasseranziehungsvermögen ein Ausdruck des osmotischen Druckes in der Höhe von 30—35 mm Hg, dann mag das Gegenspiel von Filtrationsdruck und osmotischem Druck sich abspielen, wie es BAYLISS schildert Ist es aber der Ausdruck eines Quellungsdruckes, der etwa 60mal so hoch ist, so wird diese Triebkraft weit überwiegen und der Blutdruck in den Kapillaren demgegenuber nur eine untergeordnete Rolle spielen. Dann muß aber eine andere Kraft in Wirksamkeit treten, die Blutflussigkeit in das Gewebe hinaustreibt. Als solche kommt, abgesehen von dem osmotischen Druck der Gewebe, der Quellungsdruck der Gewebe in Betracht « Dieser wird von dem Zusammenspiele von H- und OH-Ionen, sowie quellend und entquellend wirksamer Salze reguliert. Die Beziehung abnormer Säuerungsverhältnisse im Organismus zu Urtikaria-Eruptionen illustriert diese Tatsache[2]). Daß auch Hormonwirkungen dabei mitspielen scheint aus Versuchen HANS EPPINGERS über die Abhängigkeit des Flüssigkeitsstoffwechsels von der Schilddrüse hervorzugehen.

Es gilt für die Frage der Lymphbildung etwas Ähnliches wie fur diejenige der Blutgerinnung: Man würde den ungeheueren Aufwand an Mühe und Arbeit, der auf diese Probleme verwandt worden ist, und der durch die erzielten Aufklärungen schwerlich aufgewogen wird, wohl nicht ganz begreifen, wenn nicht, hier wie dort, das physikalische Problem außerordentlich wichtige pathologische Fragen einschließen würde. So steht denn die Lehre von der Bildung der entzundlichen Exsudate und der Ödeme mit den vorhin erörterten Fragen im allerengsten Zusammenhange, und das sind eben Dinge, mit denen der Arzt täglich zu tun hat und deren Aufklärung zu den dringendsten Forderungen der medizinischen Wissenschaft gehört.

Hier soll nur von einigen Teilfragen dieser Probleme die Rede sein, um so mehr, als andere Seiten derselben in allen Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie ausführlich behandelt werden.

Transsudate und Exsudate.

Die Transsudate und Exsudate[3]) (entzündlichen Flüssigkeitsergüsse) insbesondere des Rippenfells, des Herzbeutels, des Bauchfells sowie der serösen Auskleidungen der Gelenkhöhlen spielen in der praktischen Medizin eine gewaltige Rolle.

Echte Transsudate sind der Lymphe nahe verwandt. Sie sind arm an weißen Blutkörperchen und enthalten wenig oder gar kein Fibrin. Die entzündlichen Exsudate dagegen sind im allgemeinen reicher

— H. J. HAMBURGER, Zeitschr. f. Biol. 1894, Bd. 30, S. 143. — F. A BAINBRIDGE (Physiol Labor University College, London), Journ. of Physiol. 1902, Vol. 28, p. 204· 1904, Vol. 32, p. 1. — G. D'ERRICO, Arch. internat. de Physiol. 1905, Tome 3, p. 168, vgl. dagegen A. J CARLSON, J R. GREER und F. C. BECHT, Amer. Journ. of Physiol. 1907, Vol. 19, p. 860. — G. D'ERRICO, Arch. internat. de Physiol. 1905, Tome 3, p. 156. — G JAPELLI und G. D'ERRICO (Labor. Bottazzi), Arch. di Fisiol. 1907, Tome 4, p. 315 und Zeitschr. f Biol 1907, Bd. 50, S. 1. — L. ASHER, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S 123.

[1]) A. ELLINGER und Mitarbeiter, Arch exp. Pathol 1921, Bd. 90, 91.

[2]) E. PULAY, Zeitschr. f. exp. Med. 1922, Bd. 26, S. 257.

[3]) **Literatur über die Chemie der Transsudate und Exsudate:** H. GERHARTZ (Bonn' Oppenheimers·Handb. 1925, Bd. 4, S. 185—208.

an Leukozyten und liefern relativ viel Fibrin In vielen Fällen enthalt die Flussigkeit Nukleoalbumin, d. h phosphorhaltiges Eiweiß. Namentlich ist dies dann der Fall, wenn eine Auflösung weißer Blutkörperchen in größerem Ausmaße stattgefunden hat Die Flussigkeit gibt dann mit Essigsäure eine reichliche Fällung. Die in einem Exsudate reichlich vorhandenen Eiterkorperchen können unter Umständen mit 10%iger Kochsalzlösung zu einer schleimigen Masse aufquellen Es ist dies die »hyaline Substanz Rovidas«

Das Auftreten von Albumosen und Peptonen in eitrigen Exsudaten erklärt sich aus dem Vorkommen von proteolytischen Enzymen in den Eiterzellen (vgl. Vorl. 45). Dieselben dürften fur die Lösung fibrinoser Exsudate, wie sie sich vielfach in serösen Hohlräumen, aber auch in der pneumonischen Lunge bilden, von besonderer Bedeutung sein

Reichliche Beimengungen von Mukoidsubstanzen, welche beim Zerkochen mit Mineralsäuren größere Mengen einer reduzierenden Zuckerart liefern, sind gelegentlich beobachtet worden, so in Bauchfellergussen bei tuberkulöser Peritonitis und syphilitischer Leberzirrhose Nach Ruptur eines Ovarialkystomes kann das peritoneale Exsudat Psendomuzin enthalten.

Die Berstung von Chylusgefäßen kann einen »chylösen Aszites« erzeugen. Infolge Zersetzung von Eiterzellen können größere Mengen von Lezithin, Cholesterin, Fettsäuren, Seifen, sowie flüchtiger Fettsäuren in Erscheinung treten

Daß, ebenso wie im Blutserum, auch Zucker, Milchsäure, Harnstoff, Harnsäure, Purinbasen, Kreatin, Kreatinin, Oxyproteinsäuren, Aminosäuren und andere Substanzen des intermediären Stoffwechsels in Transsudaten und Exsudaten nachgewiesen werden können, ist eigentlich selbstverständlich.

Ödeme.

Weiterhin ist es die Frage der Ödeme, die unser Interesse von biochemischen Gesichtspunkten aus ganz besonders in Anspruch nimmt [1]).

Wir wollen uns in aller Kurze vergegenwärtigen, daß die Pathologen die (von Zirkulationsstörungen unmittelbar hervorgerufenen) »kardialen« Ödeme, die entzündlichen, nephritischen, kachektischen, neuropathischen Ödeme usw. zu unterscheiden pflegen Eine Reihe der verschiedensten Faktoren kann bei der Ödembildung beteiligt sein, so eine Erschwerung des Abflusses aus den Lymphwegen, eine Zunahme des Druckes innerhalb des Gefäßsystems und eine Abnahme des Druckes außerhalb desselben, eine vermehrte Permeabilität der Kapillarwände, welche wiederum durch Veränderungen der Gefäßwände als solcher oder aber durch Alterationen der Blutflüssigkeit bedingt sein kann; es können ferner Veränderungen des osmotischen Druckes der innerhalb und außerhalb der Kapillaren befindlichen Flüssigkeit eine Rolle spielen usw.

Was aber die Neugierde des Biochemikers besonders reizt, sind die so geheimnisvollen nephritischen Ödeme, die unabhängig von Zirkulationsstörungen und Entzündungsvorgängen auftreten und verschwinden

---

1) **Physiologisch-chemische Literatur über Ödeme:** C. v. Noorden, Handb. d Physiol. d Stoffw., 2. Aufl. 1906, Bd 1, S. 1043—1047. — L. Krehl, Pathol Physiol, 5. Aufl, 1907, S 118—127. — A. v. Korányi, Physik. Chem und Med Handb. herausg. v. Korányi und Richter, 1908, Bd 2, S 160—179. — H Gideon Wells, Chemical Pathology 1907, p. 276—305. — H. Gerhartz, Handb d. Biochem, 1909, Bd 2, II, S 137 162 — P. Morawitz und W Nonnenbruch, Pathologie des Wasserhaushaltes — des Kochsalzstoffwechsels, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 261—289, 291—306. — L Lob, Edema, Medizine, 1923, Bd 2. S 171.

und das klinische Krankheitsbild einer Nierenentzündung unter Umständen ganz beherrschen können. In der Pathologie früherer Zeiten hat die Vorstellung, daß das Blut bei der Nephritis infolge der Eiweißverluste mit dem Harne wässerig und eiweißarm werde, und daß es infolge der »Hydrämie« und der »Hypalbuminose« zur Entstehung der Ödeme kommt, eine große Rolle gespielt. Diese Vorstellungen sind ebenso unrichtig wie die Voraussetzungen, auf denen sie basiert waren. Die klassischen Versuche von JULIUS COHNHEIM und von LICHTHEIM haben gezeigt, daß die Hydrämie als solche nicht zur Entstehung von Ödemen führt, — selbst dann nicht, wenn das Blut von Tieren mit der mehrfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt oder wenn die Hälfte desselben durch eine solche ersetzt wird. Zum Zustandekommen der Ödeme bedarf es des Hinzutrittes eines weiteren wichtigen Faktors: der Gefäßschädigung. Wird eine solche durch die Wirkung einer Jodpinselung, von Sonnenbrand u. dgl. künstlich erzeugt, so hat die durch Infusionen künstlich herbeigeführte Hydrämie ein Hautödem zur Folge.

e der Gefäßschädigung

Auf die Gefäßschädigungen ist es offenbar auch zurückzuführen, wenn MAGNUS[1]) durch Vergiftung mit Äther, Chloroform, Arsen, Phosphor u. dgl. Bedingungen herbeizuführen vermochte, unter denen eine Kochsalzinfusion Ödeme zur Folge hat, und wenn P. F. RICHTER[2]) bei Uranvergiftung eine mit Hautödemen einhergehende Nephritis auftreten sah. (Besonders starke Hautödeme hat der Letztgenannte beobachtet, wenn er die Wirkung des Urans mit derjenigen eines stark gefäßerweiternden Mittels, des Amylnitrits, kombinierte.) Um eine derartige Vergiftung der Gefäßwände scheint es sich aber auch zu handeln, wenn nach Exstirpation der Nieren oder bei einer schweren Nephritis die Exkretion eine weitgehende Schädigung erfährt und toxische Produkte sich in den Geweben anhäufen[3]).

·deutung ·scher Pro- e für die asseran- hung der ·ewebe

Dabei mag aber, neben der Gefäßschädigung, noch ein anderer Faktor mitspielen, nämlich der Umstand, daß derartige toxische Produkte die Anziehungskraft der Gewebe für das Wasser erhöhen. So erklärt es sich denn, daß bei manchen Fällen von chronischem Morbus Brightii, wie v. NOORDEN hervorhebt, Ödeme monatelang unverändert bestehen bleiben und selbst einer konsequenten Verminderung der Wasserzufuhr hartnäckig widerstehen, trotzdem gleichzeitig die Diurese nichts zu wünschen übrig läßt und man den Eindruck gewinnt, daß die Niere recht wohl befähigt ist, die normale Wasserausfuhr zu bewältigen[4]). In dieser Hinsicht ist die Beobachtung sehr lehrreich, daß nach subkutaner Kochsalzinjektion ein lokales Ödem, welches bei Gesunden innerhalb [einiger Stunden verschwindet, bei Nierenkranken tagelang bestehen kann[5]).

Es handelt sich bei dergleichen Wirkungen vermutlich in erster Linie um Stoffwechselprodukte, deren Ausscheidung infolge der darniederliegenden Nierenfunktion

---

1) R. MAGNUS, Arch. f. experim. Pathol. 1899, Bd. 42, S. 250.

2) P. F. RICHTER (Klinik Senator), Senator-Festschrift, S. 283, Berlin 1904 und Berliner klin. Wochenschr. 1905, S. 384, 1909, S. 2133. — HEINECKE und MEYERSTEIN, Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 90, S. 101. — SCHLAYER, HEDINGER und TAKAYASU (Tübinger medizinische Klinik), Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 91, S. 59. — SCHMID und SCHLAYER, ebenda Bd. 104.

3) Eine vermehrte Durchlässigkeit geschädigter Gefäßwände für Wasser ist keineswegs gleichbedeutend mit einer solchen für die darin gelösten Substanzen. So sah LEO POLLAK (Wiener klin. Wochenschr. 1914) bei Versuchen über Stoffaustausch zwischen dem Blute und der Peritonealflüssigkeit injizierte Stoffe bei toxischen Nephritiden in vermindertem Maße in das Exsudat übergehen.

4) Vgl. C. v. NOORDEN, a. a. O. S. 1046.

5) O. REICHEL, Zentralbl. f. innere Med. 1898, S. 1041.

erschwert ist. Ein russischer Autor hat aus dem Umstande, daß das Serum von Tieren, denen eine Nierenarterie unterbunden worden ist, angeblich bei anderen Tieren lymphtreibend wirkt, auf den Übertritt lymphagog wirkender Nierenzerfallsprodukt (»Nephroblaptine«) in den Blutkreislauf geschlossen[1].

Kochsalzretention.

Man hat nun in neuerer Zeit zwei Faktoren näher kennen gelernt, welche beide bei der Anziehung der Gewebe fur das Wasser eine bedeutsame Rolle zu spielen scheinen: das Kochsalz und die Milchsäure.

Nachdem KORÁNYI eine Therapie der Wasserretention auf dem Wege einer Bekämpfung der Retention gelöster Substanzen empfohlen hatte, sind von WIDAL, ACHARD, STRAUSS und sehr vielen anderen[2]) zahlreiche Beobachtungen uber eine günstige therapeutische Beeinflussung von Ödemen durch Einschränkung der Kochsalzzufuhr mitgeteilt worden, sehr häufig ist ein Parallelgehen zwischen Kochsalz- und Wasserretention unverkennbar[3]. Es scheint, daß schon der normale Kochsalzgehalt der Nahrung die Flüssigkeitsmenge des Körpers um $1^1/_2$ bis 3 Liter vermehren kann[4]), eine vermehrte Kochsalzzufuhr kann auch unter normalen Verhältnissen eine vermehrte Retention von Wasser zur Folge haben. Eine solche Retention wird aber, wenn im Verlaufe einer Nephritis die Gefaßwände eine Schädigung erfahren haben, oder wenn etwa bei einer Herzerkrankung die Kreislaufwiderstände gesteigert sind, zur Ausbildung von Ödemen führen können.

Es verhalten sich übrigens in bezug auf die Kochsalzretention verschiedene Arten von Ödemen durchaus nicht gleichartig Manche derselben konnen nach FALTA geradezu als Chloridödeme charakterisiert werden Während z B die Ödemflussigkeit bei den gewöhnlichen kardialen Stauungsödemen chlorarm erscheint (— die Chloride sind darin zum großen Teile durch Phosphate und Sulfate verdrangt —), ist für die Ödeme der Diabetiker, wie sie insbesondere bei Haferkuren beobachtet werden, eine Chloridretention charakteristisch.

Inanitionsödeme

In engem Zusammenhange mit der Kochsalzretention im Organismus stehen auch die Inanitionsodeme, wie sie nach lang dauernder Unterernährung, nach fieberhaften Erkrankungen, bei Krebs und Tuberkulose beobachtet werden. So hat man z. B beobachtet, daß eine Frau mit schwerer Inanition bei karzinomatösem Ösophagus 5 l reinen Wassers prompt und ohne Schaden im Laufe von 2 Stunden auszuscheiden vermochte. Wurden dagegen diesem Wasserquantum 20 bis 30 g Kochsalz zugefugt, so stellten sich alsbald Ödeme ein.

Hierher gehören auch die während des Krieges so häufig beobachteten »Kriegsödeme«, die offenbar mit einer qualitativ und quantitativ unzureichenden Ernährung zusammenhängen. (Vielfach gaben die betreffenden Patienten an, sie hätten längere Zeit fast ausschließlich von Kraut, Wrucken u. dgl gelebt). Dabei waren die Nieren ganz intakt, der Harn war eiweißfrei und man hat beobachtet, daß derartige, im Gesicht, am

---

[1]) TIMOFEEW, Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd 60, S 264.

[2]) **Literatur über die Beziehungen zwischen Kochsalzretention und Ödemen:** A. v. KORANYI, a. a O. S. 165. — H. G. WELLS, a a. O S. 293. — J. W. BLOOKER, Arch. f. klin Med 1909, Bd 96, S. 80

[3]) Ähnliches gilt auch für das Natriumbikarbonat. Während normale Menschen 20 g beigebrachten Natriumbikarbonates sehr schnell eliminieren, wird bei Nephritikern viel von dem Salze zurückgehalten, was eine Steigerung der Ödeme zur Folge hat. (H. v. WYSS, II med. Klin. München, Deutsch. Arch. f klin Med 1913, S 111

[4]) F MENDEL, Münchener med. Wochenschr. 1908, Bd. 56, S. 433, 516.

Handrücken, jedoch auch an anderen Körperregionen auftretende Ödeme bei Bettruhe und guter salzarmer Ernährung unter starker Diurese und enormer Chloridausschwemmung schnell verschwanden, während die Stickstoffausscheidung unbeeinflußt blieb. Die Blutuntersuchung lehrte, daß sich auf der Höhe der Krankheit, während die Ödeme auftreten, eine ausgesprochene Hyperchlorämie einstellte, welche gleichzeitig mit dem Abschwellen der Ödeme einer Hypochlorämie Platz zu machen pflegte.

Als charakteristisch für die »Kriegsödeme« hat man, neben der »Einsalzung« der Gewebe und der damit verbundenen Wasserretention, Hydrämie, Hypalbuminose, Hypoglykämie und eine Erniedrigung des Blutkalkspiegels bezeichnet. Nach Sättigung der Gewebe mit Kochsalz stellten sich »Überlaufsphänomene« ein: eine Polyurie, die zu Bluteindickung und einem Sinken des Kochsalzspiegels im Blute unter die Norm führen konnte, mit Bradykardie als Begleiterscheinung[1].

Beim Kochsalzödem ist das Na, nicht aber das Cl, als wirksamer Faktor zu werten. Natrium wirkt stärker wasserfixierend als das Kalium[2]. Kalium ebenso wie Kalziumsalze wirken eher entwässernd (s. u.).

Es ist gelungen, bei Ratten durch ausschließliche Ernährung mit eiweißarmer, im übrigen aber kalorisch ausreichender Nahrung (Karotten als ausschließliche Eiweißquelle), experimentelle Ödeme herbeizuführen. Säurezufuhr begünstigte das Auftreten derselben, ohne daß aber Säureanhäufung als der wesentliche Faktor gewertet werden konnte[3].

[Ödeme der Diabetiker.] Eigenartige Ödeme sind bei Diabetikern zuerst von K. v. NOORDEN bei Hafermehlkuren gelegentlich beobachtet und als »Haferödeme« beschrieben worden. Später hat es sich aber herausgestellt, daß derartige Ödeme auch nach Weizenmehlkost auftreten können. Die Natur derselben ist nicht aufgeklärt. Auch nach reichlicher Zufuhr von Natriumbikarbonat (etwa zur Bekämpfung der diabetischen Azidose) beobachtet man zuweilen Ödeme, die nicht immer mit einer Kochsalzretention parallel gehen müssen.

[Wasserretention und Hormone] HANS EPPINGER[4] hat auf die diuretische Wirkung von Schilddrüsenpräparaten und die Einwirkung derselben auf Wasser- und Salzdepots in der Haut hingewiesen in dem Sinne, daß bei manchen Formen von Wasserretentionen im Organismus überraschende Entwässerungseffekte erzielt werden können. Von der mächtigen Beeinflussung des Wasserhaushaltes beim Diabetes insipidus durch Hypophysenextrakte wird bei späterer Gelegenheit (Vorlesung 38) ausführlich die Rede sein.

[Ödeme der Nephritiker und der Herzkranken.] Bezüglich der beiden in klinischer Hinsicht wichtigsten Ödemformen, der Ödeme der Nephritiker und der Herzkranken verweise ich auf die Handbücher der Pathologie und begnüge mich hier, nur die zusammenfassende Äußerung des Referats von MORAWITZ und NONNENBRUCH (a. a. O.) anzuführen.

---

[1] E. MALIWA (Innsbruck), Wiener klin. Wochenschr. 1918. — W. H. JANSEN (München), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1920, Bd. 131. — Zusammenfassender Artikel über Hungerödeme, insbesondere nach Beobachtungen in Indien, China und Mexiko: M. B. MAYER, Journ. of the Amerik. Med. Assoc. 1920, Vol. 74.

[2] A. MAGNUS-LEVY (Berlin), Deutsch. med. Wochenschr. 1920.

[3] EMMA A. KOHMANN (Chicago, Laboratorium v. Carlson), Amer. Journ. of Physiol. 1920, Bd. 51.

[4] H. EPPINGER, Zur Pathol. und Ther. des menschlichen Ödems, Berlin 1917, vgl. auch: ISENSCHMIDT, Schweizer med. Wochenschr. 1920, S. 381. — SCHIFF und PEIPER, Jahrb. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 44.

»Bei Nierenkranken besteht oft eine Wasser- und Salzretention, die sich in Hydrämie, häufig auch in Ödemen äußert. Die Ursachen sind sehr verschieden Neben der Unfähigkeit der Niere, Wasser und Salze auszuscheiden, kommen wahrscheinlich vor allem schädigende Substanzen auf Gefäße, Blut und Gewebe in Betracht «

In bezug auf die Ödeme bei Zirkulationsstörungen heißt es »Die Wasserretention Herzkranker beruht in erster Linie auf geschädigter Blutzirkulation und dem erhöhten Drucke in den gestauten Kapillaren, Schädigung der schlecht ventilierten Gewebe und ungenügende Nierentätigkeit kommen als ödembegünstigend hinzu «

M H Fischers Säuretheorie der Ödeme

Nun behauptete M H Fischer, es sei gar nicht die Kochsalzretention als solche, welche zur Ödembildung führt, vielmehr seien beiderlei Erscheinungen durch eine gemeinsame Ursache verursacht· Die Milchsäureanhäufung im Körper und die dadurch verursachte erhöhte Hydratation der Kolloide Gelatine oder Fibrin nimmt aus saurer Lösung nicht nur viel mehr Wasser, sondern auch mehr Kochsalz auf als aus neutraler Lösung und es unterliegt keinem Zweifel, daß schon geringe Säuremengen, wie K Spiro zuerst beobachtet hat, eine gewaltige Quellungszunahme von Kolloiden bewirken können[1])

Die Ödembildung, welche in der Niere nach Unterbindung der Nierenvene zur Entwicklung gelangt, ist stets im Sinne der Cohnheimschen Theorie als Folge des erhöhten Blutdruckes und als »Stauungsödem« gedeutet worden. Es ist nun höchst überraschend, daß auch nach Unterbindung der Nierenarterie sich ein Ödem ganz ähnlicher Art ausbildet, und daß dabei die Gewichtszunahme des Organes ebenso groß ist, wie nach Abbindung der Nierenvene, trotzdem doch unter diesen Verhältnissen von einem »Stauungsödeme« gar keine Rede sein kann. In ganz analoger Weise ist nach Unterbindung der Leberarterie beim Kaninchen, also bei Abnahme des Blutdruckes, eine Gewichtszunahme der Leber beobachtet worden Die Erklärung dieses auf den ersten Blick so überraschenden Phänomens ist eine einfache. Wir wissen, daß jede Störung der normalen Blut- und Sauerstoffzufuhr zu den Geweben prompt eine abnorme Säureanhäufung in denselben auslöst, und wir wissen auch, daß es sich dabei um die Bildung von Milchsäure handelt, es ist diese ein physiologischer Vorgang, der in der postmortalen Säurebildung seine Fortsetzung und gewissermaßen einen vergröberten Ausdruck findet. Schon die Anwesenheit kleinster Säuremengen genügt aber, um das Wasserbindungsvermögen der Zellkolloide erheblich zu erhöhen. Ich werde Ihnen später mitteilen, daß diese Säurequellung allem Anscheine nach bei den Phänomenen der Totenstarre eine wichtige Rolle spielt. Dieselbe Grundursache liegt der Quellung von Wasserleichen zugrunde Jedoch auch die Ödembildung, welche M. H Fischer bei lebenden Fröschen nach Vergiftung mit Strychnin, Morphin, Arsenik, Uransalzen u. dgl beobachtet hat, wird von ihm als Folge abnormer Säurebildung gedeutet, ebenso auch die ganze große Reihe von Erscheinungen, welche seit Virchow unter dem Namen der »trüben Schwellung« in der pathologischen Anatomie eine so bedeutsame Rolle spielen.

Die Säurebildung und die durch dieselbe bewirkte Quellung ist als eines der Momente, welche bei der Flüssigkeitsretention in den Geweben mitwirken, in Betracht zu ziehen, selbstverständlich aber nicht als das einzige. Es ist daher mit Recht gegen die allzu einseitige Auffassung, welche M. H. Fischer dem Problem der Ödeme zuteil werden ließ, Einspruch erhoben worden. Es geht sicherlich nicht an, die Tatsache, daß bei Ödemen sich die Hauptmenge der Flüssigkeit gar nicht in den Zellen, vielmehr in den Gewebsmaschen findet, einfach zu ignorieren und die Beteiligung vasomotorischer Einflüsse u dgl. außer acht zu lassen. Andererseits

---

[1]) M H. Fischer und G. Moore, Zeitschr. f. Kolloidchem. 1909, Bd. 5, S. 286 — M H Fischer Pflügers Arch. 1902, Bd. 125, S 396 und Kolloidchem. Beihefte 1910, Bd 1, S 93. Kolloidzeitschr 1915, Bd 16 Das Ödem. In deutscher Sprache herausgeg von K. Schorr und W Ostwald. Dresden, Verl von Steinkopf 1910.

haben namhafte Pathologen[1]) darauf hingewiesen, dem eigentlichen Ödeme gehe stets ein »Praödem« d. h. Zellhydrops und erhöhte Quellung des Bindegewebes voraus, erst später komme es zu einer Dehiszenz des Bindegewebes, wobei sich dann erst die Spalten mit Gewebsflüssigkeit füllen.

Unter den zahlreichen Einwänden[2]), welche gegen die FISCHERS Ödemtheorie geltend gemacht worden sind, verdient insbesondere der Umstand Beachtung, daß in Gemengen von Alkali-Phosphaten und -Karbonaten, wie sie auch in tierischen Flüssigkeiten tatsächlich vorhanden sind, das Vermögen derselben, ausgleichend auf die Ionenazidität zu wirken, zur Geltung kommt. Man hat dergleichen Salzgemenge nicht unzutreffend als »Puffer« bezeichnet. Die Gesetze des chemischen Gleichgewichtes regeln in derartigen Puffergemengen die Ionenazidität derart, daß selbst der Zutritt recht erheblicher Säuremengen keinen sehr wesentlichen Anstieg der Zahl freier Wasserstoffionen, also der Azidität in streng physikalischem Sinne, zur Folge hat. Und wenn man nun weiß, mit welcher Beharrlichkeit mittelst dieser und anderer Mittel sich der lebende Organismus gegen jede Störung der Neutralität seines »inneren Mediums«, d. i. der die Körperzellen umspülenden Säfte, zu erwehren weiß, muß man sich allerdings sehr ernsthaft fragen, ob denn die theoretischen Voraussetzungen für eine Säurequellung überhaupt innerhalb des lebenden Körpers gegeben sein können. Ich werde bei Gelegenheit der Erörterung der Theorien der Muskelkontraktion noch Gelegenheit haben, auf diese Frage zurückzukommen. Hier möchte ich nur bemerken, daß sich diese Dinge nicht mit einer einfachen Schematisierung abtun lassen. Wir dürfen nicht vergessen, daß die Milchsäureentwicklung, um die es sich hier handeln könnte, sich innerhalb der lebenden Zellen abspielte, es erscheint daher fraglich, ob ein »Abfangen« derselben durch die Puffergemenge der umgebenden Körpersäfte aus topographischen Gründen überhaupt möglich ist. Und selbst wenn dies der Fall sein sollte, so darf man doch einen wichtigen Punkt nicht übersehen allerdings wahrt der Organismus mit allen verfügbaren Mitteln seine strenge Neutralität und duldet nicht das Herumvagabundieren freier Wasserstoffionen, welche, sozusagen als polizeiwidrige Elemente, möglichst schnell unschädlich gemacht werden. Bei Ausübung dieser Polizeigewalt aber kommen (und dies scheint mir bisher nicht ausreichend beachtet worden zu sein) sicherlich neben den »Puffersalzen«, also den neutralisierenden einfach und mehrfach basischen Alkali-Karbonaten und -Phosphaten, in hohem Grade auch die Aminogruppen der Eiweißkörper in Betracht, welche ja in ihrer Eigenschaft als Ammoniakreste neutralisierend wirken. Sobald aber ein Eiweißmolekül sich mit Säureradikalen beladen hat, erhält es, wie aus den Arbeiten W. PAULIS u. a hervorgeht, eine elektrische Ladung, wird ionisiert und gerät, indem es sich mit einer Hülle von Wassermolekülen belädt, in den Zustand der Quellung Ich kann mir also sehr wohl vorstellen, daß, wenn etwa Milchsäure innerhalb einer lebenden Zelle sich entwickelt, sie sofort von den Proteinen mit Beschlag belegt wird und dieselben zur Quellung bringt, noch bevor die Puffer ihre Polizeifunktion, das physikalisch-chemische Gleichgewicht vor mutwilligen Störungen zu behüten, überhaupt ausüben können

Wie schwierig übrigens alle diese Dinge zu beurteilen sind, mögen Sie aus dem Beispiele des Hirnödems ersehen: KLOSE und VOGT[3]) haben im Sinne der Ideen M. H. FISCHERS das Hirnödem nach Thymektomie auf Säuerung bezogen. BAUER[4]) hat gegen diese Theorie Einsprache erhoben und festgestellt, daß Säuren unter gewissen Bedingungen entquellend auf Nervengewebe wirken. LIESEGANG[5]) hält jedoch derartige Einwände nicht für stichhaltig — Es wird aber auch behauptet, daß die

---

[1]) KLEMENSIEWICZ, LUBARSCH u. a, vgl W. HÜLSEN (med. Klin. Kiel), Zentralbl f. innere Med. 1920, Bd. 41.

[2]) A. R. MOORE, Pflügers Archiv 1912, Bd. 147. — M H. FISCHER, W. J. GIES, Biochem. Bulletin, Bd. 1. — H. SCHADE (Kiel), Zeitschr. f. exper. Path, Bd. 14. — M. KOPPEL (Med. Poliklinik, Straßburg), Deutsch. Archiv f. klin Med. 1913, Bd. 112.

[3]) H. KLOSE und H. VOGT, Klinik u Biologie d Thymusdrüse, Tübingen 1910, und spätere Arbeiten

[4]) J BAUER (Neurol. Inst. Wien), Kolloidzeitschr., Bd. 9.

[5]) LIESEGANG, Ergebn d. Neural. 1917, Bd 2. Vgl. dort die Literatur.

leinen Säuremengen, die physiologisch in Betracht kommen, auf Bindegewebe gar nicht quellend, sondern umgekehrt entquellend wirken, derart, daß der Säureödemtheorie jede Grundlage fehlen würde

Wenig glücklich war jedenfalls M H FISCHERS Versuch, seine Ideen einer Glaukomtheorie zugrunde zu legen. Ausgehend von der Beobachtung, daß ein Ochsenauge in einem sauren Medium in einen Zustand vermehrter steinharter Spannung übergeht, glaubte er die Grundursache des Glaukoms, welches ja durch eine vermehrte Spannung im Augeninnern charakterisiert ist, in einer pathologischen Säurebildung und einer vermehrten Wasseraufnahme der Kolloide des Augeninnern erblicken zu sollen Die Theorie hat weder bei Ophthalmologen noch bei Physiologen eine freundliche Aufnahme gefunden[1]. Auch geht aus Untersuchungen, die einerseits von RUBEN[2], andererseits von mir gemeinsam mit dem Augenarzte V. HANKE[3] ausgeführt worden sind, hervor, daß das künstliche Säureglaukom gar nicht auf einer Quellung des Glaskörpers, vielmehr auf einer solchen der Sklera beruht

M H Fischers Glaukomtheorie

Ich möchte Ihnen anschließend von anderen interessanten, und wie ich glaube, auch praktisch sehr wichtigen Versuchen, die Ergebnisse physiologisch-chemischer Forschung der Therapie unmittelbar dienstbar zu machen, etwas erzählen: ich meine die Versuche zur Hemmung der Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalksalze.

Hemmung der Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalksalze

Ein englischer Forscher, WRIGHT[4], hat (im Anschluß an Beobachtungen über die fördernde Wirkung der Kalksalze auf die Blutgerinnung) den Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute in die Gewebe mit der Gerinnbarkeit des Blutes in Zusammenhang gebracht

Er bezog Urtikariaformen, die nach Zufuhr von kalkfällenden Pflanzensäuren, wie Oxalsäure und Zitronensäure, beobachtet worden sind, auf eine Kalkverarmung des Blutes, er hat ferner (ebenso wie NETTER[5]) über Heilerfolge berichtet, die er bei verschiedenen Urtikariaeruptionen und bei lokalen Ödemen durch Verabreichung von Kalksalzen erzielte. Es ist nun durch Versuche welche CHIARI und JANUSCHKE im Laboratorium von HANS HORST MEYER[6] ausgeführt haben, der exakte Beweis erbracht worden, daß Pleuraergüsse bei Tieren (wie sie durch Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin erzeugt werden) ebenso wie auch entzündliche konjunktivale Ödeme des Kaninchenauges (nach Senfölinstillation) durch Anreicherung des Organismus mit Kalziumsalzen ganz verhindert oder sehr abgeschwächt werden können Versuche an der chirurgischen Klinik in Breslau vermochten allerdings eine beschränkende Wirkung der Kalkmedikation auf pleurale und peritoneale Ergüsse nicht nur nicht zu bestätigen, es ergab sich vielmehr angeblich umgekehrt eine Exsudationsvermehrung[7] Dagegen haben Versuche von LÉON BLUM in Straßburg nicht nur die Tatsache der Exsudationshemmung durch Kalksalze voll bestätigt, sondern auch auf ein wichtiges Moment aufmerksam gemacht, das geeignet ist, derartige Versuche zu stören Bei Pleuritis bewirkte die Kalziumchloridtherapie eine Herabsetzung des Fiebers und ein Schwinden des Exsudates, besonders

---

1) Vgl E V KNAPE (Helsingfors), Skandin Arch f. Physiol. 1910, Bd 23

2) RUBEN. Verh d ophthalm. Ges. Heidelberg 1912

3) O. v FÜRTH und V HANKE, Zeitschr. f Augenheilk 1913, Bd 29

4) A E WRIGHT, Lancet 1896, Vol 1, p. 153, Vol 2, p 807 und British Journ of Dermatology 1896

5) A NETTER, C R. Soc. de Biol 1907, Tome 62, p. 462, 572, 632.

6) R CHIARI und H JANUSCHKE (Pharmakol Inst. Wien). Wiener klin Wochenschr. 1910, Nr 12 und Arch f. exper Pathol. 1911, Bd. 65, S 120 — H. H MEYER. Münchener med Wochenschr 1910 Nr 44

bei kochsalzamer Kost. Die Senfölchemosis bei Kaninchen konnte durch intravenöse Injektion von 3 ccm n/10 $CaCl_2$ gehemmt werden; wurde aber die Injektion mit derjenigen von nur 3 ccm n/10 NaCl kombiniert, so blieb jede Wirkung aus. Bei Ödemen scheint im allgemeinen jede Wasserzurückhaltung von einer Kochsalzretention begleitet zu sein, jeder Wasserverlust von einem Natriumverlust. Kalziumsalze können bei Wassersucht diuretisch wirken und unter Umständen einen starken Hydrops beseitigen[1].

Unter den Kampfgasvergiftungen schrecklichen Angedenkens im Weltkriege hat die Phosgenvergiftung eine große Rolle gespielt. Das Phosgen wird von Wasser unter Bildung von Salzsäure zerlegt ($COCl_2 + H_2O = CO_2 + 2HCl$). Seine Reizwirkungen an den Schleimhäuten der oberen Luftwege sind nur gering, um so schlimmer ist aber seine Wirkung in der Lunge: es tritt Lungenödem ein derart, daß die Lunge allmählich mit Flüssigkeit voll läuft und Erstickung droht. Man hat versucht, durch Kalkzufuhr eine Abdichtung der Lungenkapillaren und eine Verminderung des Lungenödems zu erzielen[2])

Bei Tuberkulosen glaubt man durch intravenöse Injektionen von Kalziumchlorid eine günstige Beeinflussung von Nachtschweißen, Expektoration und Fieber erzielt zu haben[3]).

Ein Erfolg bei derartigen Versuchen wird am sichersten bei intravenöser Einverleibung der (allerdings nicht ungiftigen) Kalksalze zu erwarten sein, da bei der Verabreichung per os doch wohl nur geringe Mengen dieser letzteren resorbiert werden. Da subkutane Kalziumchloridinjektionen leicht Nekrosen hervorrufen, ist die intramuskuläre Injektion in Kombination mit Harnstoff empfohlen worden[4]) (»Afenil«). Selbst durch vieltägige Zufuhr von Kalziumlaktat gelingt es kaum, den Kalkspiegel des Blutes zu heben[5]). Der Bonner Pharmakologe LEO[6]), der die Versuche des Meyerschen Laboratoriums durchaus bestätigt hat, erzielte übrigens auch durch Eingießung einer Chlorkalziumlösung in den Magen, sowie durch Einträufelung direkt auf die Konjunktiva bei künstlich erzeugten Bindehautentzündungen günstige Erfolge Die Nutzanwendung bei Diphtherie, Laryngitis u dgl ist naheliegend; und es ist wohl kein Zufall, daß die lokale Applikation das Kalkwasser von altersher auf Grund rein praktischer Erfahrungen, z. B. bei Behandlung von Darmkatarrhen, Rachenaffektionen, Verbrennungen in der Medizin dauernd ihren Platz bewahrt hat. Auch sind bei akuter Rhinitis gute praktische Erfolge mit der internen Beibringung großer Dosen milchsauren Kalziums (täglich 4—5 g) erzielt worden[7]). Auch über günstige Beeinflussung der Pneumonie liegen Angaben vor[8]). Wie der Kalk dabei eigentlich wirkt, ob eine verminderte Durchlässigkeit der Gefäße dabei in erster Linie in Betracht kommt, ist nicht klargestellt.

Man hat mit Recht diese Befunde mit Beobachtungen von KURT HERBST[9])

---

[1]) L. BLUM (Straßburg) und Mitarb. Compt. rend de l'Acad. 1921, Tome 173, p. 1502. — C. R. Soc. de Biol. 1921, Tome 85, p 950, 1154

[2]) E LAQUEUR und R. MAGNUS, Zeitschr f exper Med. 1921, Bd 13.

[3]) A. MAENDL (Alland), Medizin. Klin 1920, Nr 9

[4]) K. W. ROSE (Straßburg), Berl klin Wochensch 1917

[5]) W. DENIS und A. S. MINOT, Journ of biol. Chemistry 1920, Bd. 44

[6]) H. LEO (Bonn), Deutsche med. Wochenschr. 1911

[7]) ROTH, Wiener klin. Wochenschr 1913.

[8]) LAUDER BRUNTON, Britisch med. Journ 1907. — NETTER, a. a. O.

[9]) K. HERBST, Arch. f. Entwicklungsmech. 1900, Bd 9.

an Seeigeleiern in kalkarmem Seewasser in Beziehung gebracht. Durch das Fehlen von Kalzium im umgebenden Medium wird der Verband der Furchungszellen membranloser Seeigeleier derartig aufgelockert, daß die einzelnen Zellen zum Teil durch geringe Zwischenräume voneinander getrennt erscheinen. Bringt man dann die Eier in kalkhaltiges Seewasser zurück, so schließen sich die Zellen wieder aneinander.

Nach R. Höber[1]) erzeugt Kalziummangel (ebenso wie Kaliumüberschuß) eine allgemeine Auflockerung der Zellkolloide die durch verschiedene mehrwertige Kationen rückgängig gemacht werden kann.

Unaufgeklärt sind die Befunde Leo Loebs[2]) und seiner Mitarbeiter, denen zufolge die Injektion großer Mengen physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatze von Kalziumchlorid zwar die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren und in den Darm hemmt, diejenige in die Peritonealhöhle dagegen deutlich vermehrt. Beim Phloridzindiabetes bewirken Kalkgaben eine Herabsetzung der Stickstoff-, Zucker- und Azetonausscheidung[3]). Auch hat man bei kalkangereicherten Tieren nach Injektion von Fluoreszcinnatrium einen verzögerten Übertritt des Farbstoffes in die vordere Augenkammer beobachtet[4]).

Daß eine ausgiebige Kalktherapie dem Gesagten zufolge einen nicht indifferenten Eingriff bedeutet und eine gewisse Vorsicht erfordert, liegt auf der Hand. Im Londoner Krebsinstitute ist nachgewiesen worden, daß die Empfindlichkeit von Mäusen gegen Tetanus-Impfung erheblich durch Kalziumchloridinjektionen gesteigert worden ist, weil der Austritt der schützenden Phagozyten aus den Geweben verzögert wurde[5]).

Bei allen vorerwähnten Beobachtungen handelt es sich sicherlich um kolloidale Zustandsänderungen in Endothel- und Epithelzellen.

Bedeutung nervöser Faktoren für die Exsudatbildung.

Daß aber auch nervöse Faktoren für den Exsudationsvorgang bedeutungsvoll sind, ersehen wir mit großer Deutlichkeit aus den neueren Beobachtungen Januschkes[6]), denenzufolge die akute Exsudation bei der Senfölchemosis des Kaninchenauges durch Ausschaltung der sensiblen Trigeminusendigungen hemmend beeinflußt werden kann, sei es durch Narkotika, wie Chloralhydrat, Äther, Morphin oder durch Natriumbromid und Magnesiumsulfat, oder aber durch salizylsaures Natron, Antipyrin oder Chinin.

Kolloidtherapie exsudativer Vorgänge.

Sehr interessant und praktisch bedeutungsvoll sind endlich gewisse Beobachtungen, welche im Sinne der Beeinflussung exsudativer Vorgänge durch parenterale Beibringung von Kolloiden gedeutet werden können. Es ist mehrfach gelungen, äußerst hartnäckige, mit quälendem Juckreize verbundene Fälle von Urtikaria[7]) durch Injektionen normalen Menschenserums prompt zu heilen. Man hat ferner auf diesem Wege bei Ekzemen, bei Strophulus, Prurigo und Pemphigus be-

---

[1]) R. Höber, Pflügers Arch 1920, Bd. 182, S. 108.

[2]) L. Loeb S. M. Fleischer und D. M Hoyt, Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd 22, S 496, vgl auch Journ. of experim. Med 1909, Vol 11, S. 291, 470, 480, 1910. Vol. 12 S. 288.

[3]) M. Jacoby und P. A. P Rosenfeld, Biochem. Zeitschr 1915, Bd. 69.

[4]) G Rosenow, Zeitschr. f exper. Med. 1915, Bd. 4.

[5]) Vgl H. H Meyer, Österr. Zeitschr f Stomatologie 1920, Bd. 18.

[6]) H. Januschke (Wien, pharmakol. Institut), Wiener klin. Wochenschr. 1913, Bd 26.

[7]) Ein Urtikaria-Ausbruch ist anscheinend in manchen Fällen die Reaktion auf das Eindringen von artfremdem Eiweiß in das zirkulierende Blut. Die guten Resultate bei Behandlung von Urtikaria mit eiweißarmer Kost (H Salomon, Wiener klin Wochenschr 1912) werden so verständlich werden.

deutende Besserungen, ja sogar vielfach Heilungen erzielt[1]. Als Beispiel erwähne ich den Fall einer Frau[2], die zwei Jahre hindurch an schwerem, fortwährend rezidivierendem Pemphigus mit schlechter Prognose litt, es wurden ihr 20 cm³ des frischen defibrinierten Blutes ihres Mannes intravenös injiziert: nach einer Woche waren alle Blasen abgeheilt und es erfolgten keine weiteren Rezidiven mehr. Neuere Versuche von LUITHLEN[3] bieten uns vielleicht die Erklärung für derartige, an sich sicherlich höchst überraschende Beobachtungen: Versuche mit parenteraler Injektion von Kolloiden der verschiedensten Art (Serum, Wittepepton, Gelatine, kolloide Kieselsäure, lösliche Stärke) an Katzen, deren Haut durch Pinselung mit Krotonöl in einen Zustand entzündlicher Reizung versetzt worden war, ergaben eine durch die Injektion bewirkte Herabsetzung der exsudativen Hautreaktion (die, nebenbei bemerkt, von den Gerinnungsverhältnissen des Blutes unabhängig erschien) Angaben über günstige Beeinflussung lokaler pyogener Prozesse (z. B. Bubonen, Herpes zoster) durch Milchinjektionen[4], welche ziemlich viel von sich reden gemacht haben, gehörte anscheinend auf dasselbe Blatt. Auch bei Influenzapneumonien, bei Typhus und Flecktyphus sind durch Eigenserumbehandlung Erfolge erzielt worden Eine Erklärung für diese Wirkungen läßt sich vorläufig nicht geben. Jedenfalls eröffnen sich aber auch von hier aus erfreuliche und wichtige Perspektiven für die Zukunft Wir Biochemiker sind ja bisher hinsichtlich der praktisch-therapeutischen Nutzanwendung der Erkenntnisse unserer Disziplin nicht so sehr verwohnt worden, als daß wir die sich hier ergebenden Möglichkeiten nicht dankbar zur Kenntnis nehmen sollten.

Einfluß hypertonischer Injektionen auf den Flussigkeitsstrom in den Geweben.

Ich möchte dieses Kapitel nicht verlassen, ohne Ihnen noch einige Worte über den Einfluß hypertonischer Injektionen auf den Flüssigkeitsstrom in den Geweben gesagt zu haben Nach van der Velden scheint durch intravenöse Injektion 20%iger Zucker-, Kochsalz- oder Harnstofflösungen ein Strom von Gewebsflussigkeit aus den Geweben in das Blut hinein ausgelöst zu werden. Es handelt sich dabei offenbar um kein einfaches osmotisches Phänomen. Denn der injizierte Zucker kann schon nach einer halben Stunde aus dem Blute verschwunden sein, während der Strom von Gewebsflussigkeit noch tagelang fortbesteht. Es scheint nun K STEYSKAL[5] gelungen zu sein, exsudative Prozesse der verschiedensten Art (wie Lungenödem, Pleuritis, Pneumonie, exsudative Augenerkrankungen, Hypersekretion des Magensaftes u. dgl) recht günstig durch »Osmotherapie« mit Zuckerlösungen[6] zu beeinflussen, wobei neben der Hemmung der Exsudation eine Abnahme des Wassergehaltes der Gewebe und eine Steigerung resorptiver Vorgänge verzeichnet worden ist. Anscheinend wird die Resorption von Medikamenten dadurch begünstigt. Auffallend kleine Äthermengen genügen zur Narkose Drei Tropfen einer konzentrierten Kokainlösung in die Nase eingebracht, können nach intravenöser Injektion der Zuckerlösung ausgesprochene Allgemeinerscheinungen erzeugen. Kleine Jodmengen können einen Jodschnupfen hervorrufen. Auch die Resorption von Brom, Digitalis, Morphin, Atropin, Salvarsan geht leichter von sich und führt zu erhöhten therapeutischen Wirkungen

---

[1] Vgl LINSER (Tübingen), Internistenkongr Wiesbaden 1911.

[2] G. PRATORIUS (Hannover), Münch. med. Wochenschr. 1913.

[3] F. LUITHLEN (Pharm. Inst Wien), Med Klinik 1913. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Wiener med. Wochenschr 1919, Nr 21/22. Wiener klin. Wochenschr. Bd 31, Nr. 45—49.

[4] Vgl R MÜLLER, Wiener klin Wochenschr 1916.

[5] K. STEYSKAL mit A EXNER, H LAUBER, V. PRANTER (Wien, Krankenh der barmherz Brüder). Wiener klin. Wochenschr. 1921. — In Buchform K. STEYSKAL. Grundlagen der Osmotherapie.

[6] Ampullen zu 10 ccm, enthaltend 33% und 50%ige Traubenzuckerlösung Pharm. Ind. A.-G. Wien).

XVII. Vorlesung.

Muskeleiweißkörper und stickstoffhaltige Muskelextraktivstoffe.

Muskeleiweißkörper.

In den vorangehenden Vorlesungen war von dem Materiale die Rede, aus dem sich der Zelleib und der Zellkern seiner Hauptmenge nach aufbaut. Ich will Ihnen nun heute vom organisierten Protoplasma einiges erzählen, und zwar von jener Form desselben, welche ihrer Menge nach den Hauptanteil des lebenden Körpers ausmacht: dem Muskelgewebe.

Bekanntlich setzt sich die typische quergestreifte Muskelfaser aus einer kontraktilen Eiweißmasse zusammen, welche von einer Sarkolemmhülle umgeben ist. Diese letztere baut sich anscheinend aus einer elastinartigen Substanz auf. Der Inhalt des Sarkolemmschlauches besteht nun, von feineren Struktureigentümlichkeiten abgesehen, teils aus doppelbrechender (anisotroper), teils aus einfach brechender (isotroper) Substanz, und zwar sind die doppelbrechenden Teilchen, die Disdiaklasten Brückes, in charakteristischer Anordnung in einer flüssigen oder halbflüssigen Substanz, dem Sarkoplasma, eingebettet.

Gerinnung des Muskelplasmas

Der eiweißartige Inhalt des Sarkolemmschlauches ist nun, ähnlich wie das Blut, durch die auffallende Eigenschaft spontaner Gerinnbarkeit ausgezeichnet. Die Tatsache, daß Muskeln kurze Zeit nach dem Tode starr werden, legte den Gedanken nahe, daß es sich hier um einen Gerinnungsvorgang handle, und als Kühne[1]) nun einen konzentrierten Preßsaft aus den gefrorenen Muskeln von Fröschen, die unter strenger Kühlung zu »Muskelschnee« zerrieben worden waren, bereitet hatte, sah er denselben bei Zimmertemperatur schnell zu einem festen Klumpen gestehen.

Dem Engländer Halliburton[2]) gebührt das Verdienst, zuerst die neueren Methoden der Eiweißchemie dem Studium der Muskeleiweißkörper dienstbar gemacht zu haben. Seinen Arbeiten lag jedoch das Bestreben zugrunde, eine weitgehende Analogisierung zwischen den Vorgängen der Blut- und Muskelgerinnung durchzuführen. Spätere Untersuchungen[3]), die von mir unter Leitung meines Lehrers Franz Hofmeister ausgeführt worden sind, haben nun aber gelehrt, daß eine so weitgehende Übereinstimmung tatsächlich nicht vorhanden ist; man ist nunmehr zu wesentlich einfacheren Vorstellungen über die Natur dieses Vorganges gelangt.

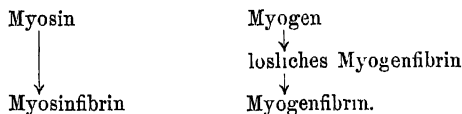
Meiner Auffassung nach enthält der Muskelsaft von Säugetieren zwei typische spontan gerinnbare Eiweißkörper: das Myosin (= Paramyosinogen

[1]) W. Kühne, Untersuchungen über Protoplasma, Leipzig 1864.

[2]) W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. 1888, Vol. 8, I, S. 33 und Biochemistry of muscle and nerve, London 1904, John Murray.

[3]) O. v. Fürth (Pharmakolog. Inst. d. d. Univ. Prag), Arch. f. exp. Pathol. 1895, Bd. 36, S. 231.

HALLIBURTONS) und das Myogen (= Myosinogen HALLIBURTONS). Das Myosin ist ein globulinartiger Eiweißkörper, der durch Halbsättigung mit Ammonsulfat, durch verdünnte Säure, sowie auch durch Dialyse gefällt werden kann, in Ammoniumchlorid bei schwach alkalischer Reaktion löslich ist, und bei 46—51° gerinnt. Er wird seiner Menge nach um das Drei- bis Sechsfache von dem Hauptbestandteile des Muskels, dem Myogen, übertroffen, einem in Wasser löslichen Eiweißkörper, dessen klare, goldgelbe Lösung bei schnellem Erhitzen bei 55—65° koaguliert. Sowohl das Myosin als auch das Myogen ist spontan gerinnbar, und zwar das letztere unter Auftreten eines löslichen globulinartigen Zwischenproduktes, des »löslichen Myogenfibrins«, welches durch einen sehr niedrigen Koagulationspunkt von 30—40° ausgezeichnet ist. Dasselbe ist interessanterweise ein normaler Bestandteil des Fisch- und Amphibienmuskels. Bei der Körpertemperatur der Warmbluter ist es nicht existenzfähig, tritt bei diesen vielmehr nur als postmortales Umwandlungsprodukt auf[1])

Meinen älteren Anschauungen entsprechend[2]) vollzieht sich die Gerinnung des Muskelplasmas nach folgendem einfachem Schema:

Das »lösliche Myogenfibrin« unterscheidet sich chemisch vom Myosin im wesentlichen nur durch seinen um etwa 10° niedrigeren Koagulationspunkt. Ich möchte heute die Möglichkeit einer chemischen Identität dieser Substanzen, ja vielleicht auch des Myogens nicht mehr rundweg ablehnen. Ist doch der Koagulationspunkt eines in einem Organe enthaltenen Proteins, ebenso wie seine Fällbarkeit durch Salze u. dgl. den heutigen kolloidchemischen Anschauungen entsprechend die Resultierende unzähliger, uns größtenteils unbekannter Faktoren. Von irgendwelchen scharfen chemischen Formulierungen kann doch, wo es sich vielleicht nur um eine stete Folge physikalischer Veränderungen handelt, nicht die Rede sein. Die Nichtbeachtung dieser selbstverständlichen Wahrheit erklärt die endlosen Widersprüche, welche die Literatur aller physiologischer Gewinnungsvorgänge gleich unerquicklich gestalten.

Muskelstroma.

Eine wesentliche Wandlung haben im Laufe der letzten Jahre unsere Anschauungen hinsichtlich der Natur des Muskelstromas erfahren. Bekanntlich bleibt, wenn Muskeln ohne Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln mit Neutralsalzlösungen erschöpft werden, die Hauptmenge der Muskelmasse ungelöst zurück. Man hat dieselbe früher stets als »Muskelstroma« dem »Muskelplasma« gegenübergestellt. Eine Untersuchung je-

1) **Literatur über Eiweißkörper des Muskels:** O. v. FÜRTH, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 113—120. — K. O. GRANSTRÖM, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 134, S. 589. — H. H. WEBER (Rostock), Ebenda 1925, Bd. 158, S. 443, 473 (Die beiden letztgenannten behandeln den isoelektrischen Punkt der Muskelproteine.) — G. EMBDEN, Handb. d. Physiol. 1925, Bd. 9, S. 442—446.

2) WLADIMIROFF in Leningrad, (Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 156) nimmt mit H. WEBER an, daß das Myogen und Myosin eigentlich nur einen Eiweißkörper vorstellen: ein lyophiles Kolloid mit dem isoelektischen Punkt $p_h = 6.3$. Wenn der Kollege höchst überflüssiger Weise zur alten Terminologie DANILEWSKYS zurückzukehren und den Namen »Myogen« durch »Myostromin« zu ersetzen wünscht, »weil die Bezeichnung auch ethymologisch keinen Sinn habe«, bemerke ich, daß Myogen seinerzeit von HOFMEISTER als eine dem Muskel entsprossene Substanz so getauft worden ist. Übrigens kommt es nicht auf Namen, sondern vor allem auf klare Begriffe an.

doch, die PAUL SAXL[1]) vor Jahren auf meine Veranlassung ausgeführt hat, zeigt, daß die Nichtbeachtung postmortaler Veränderungen zu einer gänzlichen Verkennung des Verhältnisses zwischen Muskelplasma und Stroma geführt hatte. Schon kurze Zeit nach dem Tode geht nämlich ein beträchtlicher Teil der Plasmaeiweißkörper spontan aus der löslichen in die schwerlösliche Form uber. Werden nun die zerkleinerten Muskeln möglichst schnell unter Eiskühlung mit zehnprozentiger Ammoniumchloridlösung erschöpft und die postmortalen Veränderungen so nach Möglichkeit hintangehalten, so ergibt sich die überraschende Tatsache, daß nicht, wie man fruher gemeint hatte, die Hauptmenge, sondern nur ein geringer Bruchteil (sicherlich weniger als ein Achtel) des Eiweißbestandes des quergestreiften Skelettmuskels eines Säugetieres aus »Stroma« besteht

Verbreitung der einzelnen Muskeleiweißkörper.

Nach den Untersuchungen von HANS PRZIBRAM[2]) findet sich das Myosin und Myogen bei allen Wirbeltieren; das losliche Myogenfibrin findet sich nur bei Fischen und Amphibien, während es bei Reptilien, Vögeln und Säugetieren nur als sekundäres Umwandlungsprodukt des Myogens zur Beobachtung gelangt. Das Myoproteid, ein unkoagulabler Eiweißkörper, den ich seinerzeit in den Muskeln von Fischen aufgefunden hatte, findet sich in reichlicher Menge nur bei diesen; bei Amphibien tritt es hochstens spurenweise auf, bei höher organisierten Tieren wird es ganz vermißt.

Wie durch Extraktion von Muskeln mit verschiedenen Gemengen saurer und alkalischer Phosphate gezeigt worden ist[3]), wird relative Menge und Beschaffenheit der in Muskelextrakten enthaltenen Proteine von der Alkaleszenz der Extraktionsmittel weitgehend beeinflußt.

Eiweißkörper der glatten Muskeln

Die Proteine der **glatten Muskeln** sind wiederholt untersucht worden, so von J. VELICHI[4]) unter J. MUNKS Leitung am Magen des Schweines und der Gans von BOTTAZZI und CAPELLI[5]) am Hühnerkropfe und Kuhuterus, von SWALE VINCENT und LEWIS[6]) am Magen des Schafes, von v FURTH[7]) an der Muskulatur von Seewalzen und Cephalopoden, von QUAGLIARIELLO[8]) am Muskelsafte von Octopus. Es fanden sich koagulable Eiweißkorper, die ihrer Gerinnungstemperatur nach entweder dem Myosin oder dem Myogen entsprachen.

Ich hatte seinerzeit aus der hohen Koagulationstemperatur (54—55°) des Preßsaftes aus Octopodenmuskeln geschlossen, daß dieser kein Myosin enthalte. Die ultramikroskopischen Untersuchungen von QUAGLIARIELLO haben aber gelehrt, daß diese Schlußfolgerung nicht berechtigt ist Die Agglutination der Myosingranula (s u) findet auch im Preßsafte aus Octopusmuskeln schon unterhalb 50° statt, es ist dies aber infolge der hohen Viskositat des Mediums lediglich ultramikroskopisch erkennbar Verdünnt man den Saft von vornherein mit dem gleichen Volumen 3½%iger NaCl-Losung, so tritt schon bei 45° sichtbare Koagulation ein. Es existiert in dieser Hinsicht kein prinzipieller Unterschied zwischen den Muskeln von Wirbeltieren und Wirbellosen

Kaliumalbuminat

Das Kaliumalbuminat, dem L WACKER in zahlreichen Arbeiten eine dominierende Bedeutung für die physiologischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion und Muskelstarre zuschreiben wollte, halte ich für ein Kunstprodukt, das beim Auskochen

---

1) P. SAXL, Hofmeisters Beitr 1906, Bd. 9, S. 1.
2) H. PRZIBRAM, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd 2, S. 143.
3) P. E HOWE (Rockefeller Inst. Princeton), Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 61, p. 493.
4) J. VELICHI, Zentralbl f. Physiol. 1898, Bd. 12, S. 351.
5) F. BOTTAZZI, Zentralbl. f. Physiol 1901, Bd 36.
6) SWALE VINCENT und TH. LEWIS, Jl of Physiol. 1901, Vol. 26, Proc Jan. 26.
7) O. v FÜRTH, Zeitschr phys Chem. 1900, Bd. 31, S. 338
8) G. QUAGLIARIELLO, Arch. internat. Physiol 1921, Bd. 16, S. 228.

frischer, alkalischer Muskeln erhalten und aus den Kochextrakten durch vorsichtigen Säurezusatz gefällt wird Ich habe WACKERS Auffassung gegenüber geltend gemacht, daß jeder, der über einige Erfahrungen auf dem Gebiete der Eiweißchemie verfügt, weiß, wie leicht sich die Albuminatbildung beim Kochen schwach alkalischer Eiweißlösungen vollzieht und wie schwierig es oft ist, eine derartige Albuminatbildung (z B beim Enteiweißen des Blutserums) zu verhindern. Die Erfahrung des genannten Autors, daß er von diesem Albuminate um so weniger gefunden hat, je saurer der Muskel infolge der postmortalen Säurebildung geworden war, steht mit dieser Auffassung durchaus im Einklange Wohl aber bin auch ich der Meinung, daß die Muskelproteine sauren Charakter tragen und als solche im lebenden Muskel als Alkaliverbindungen enthalten sein könnten Die Bemühungen WACKERS jedoch, die Menge des präformierten Kalialbuminats quantitativ zu bestimmen[1], halte ich für verfehlt Wenn der Gehalt von Froschmuskeln daran mit 0,5—1,3% angegeben wird, so bedeutet das nur einen kleinen Bruchteil der vorhandenen Eiweißmasse, die rund 20% beträgt

Das oben erwähnte Myoproteid unterscheidet sich von dem typischen Albuminate dadurch, daß es erst bei stark saurer Reaktion gefällt wird. Man kann bei vorsichtigem Zusatz von Essigsäure zu einer Fischmuskelabkochung leicht einen Punkt erreichen, wo die Flüssigkeit noch ganz klar ist, trotzdem sie bereits stechend nach Essigsäure riecht Erst wenn man noch mehr Essigsäure hinzufügt, beginnt das Myoproteid auszufallen. Trotzdem halte ich es nicht für ganz ausgeschlossen, daß auch das Myoproteid aus Fischmuskeln kein genuiner Eiweißkörper, vielmehr ein Kunstprodukt sei, das vielleicht irgendeiner Eigentümlichkeit des Fischmuskels (z B der Anlagerung von Trimethylamin an Muskelproteine) seine Entstehung verdanken könnte

Ultramikroskopische Beobachtungen.

BOTTAZZI und QUAGLIARIELLO[2]) haben gezeigt, daß der Muskelpreßsaft die Existenz von zweierlei Eiweißkörpern erkennen läßt. Der eine dieser Eiweißkörper erscheint echt gelöst und bei ultramikroskopischer Beobachtung optisch homogen.

BOTTAZZI bezeichnet diesen Eiweißkörper als Myoprotein. Tatsächlich ist er identisch mit jener Proteinsubstanz, für die ich seinerzeit die Bezeichnung »Myogen« vorgeschlagen habe; die Änderung der Bezeichnungsweise für einen längst bekannten Gegenstand ist weder begründet noch berechtigt. Neben dem Myogen enthält der Preßsaft jedoch ultramikroskopische Körnchen in großer Zahl und diese bilden eben das Substrat des Myosins. Die Zahl der ultramikroskopischen Partikelchen im unverdünnten Buchner-Preßsafte ist so groß, daß das Gesichtsfeld davon fast gleichmäßig erhellt erscheint. Diese Granula sollen dicht aneinandergedrängt (vielleicht vermöge einer besonderen strukturellen Anordnung) das Substrat für die Doppelbrechung der Muskelfibrillen bilden

Die Spontangerinnung von Myosinlösungen findet darin ihre Erklärung, daß die ultramikroskopischen Myosinkörnchen die Neigung besitzen, sich zu größeren Komplexen zusammenzuballen und sich spontan abzusetzen. Diese Sedimentierung vollzieht sich im unveränderten Preßsafte nur sehr langsam, schneller jedoch bei Säurezusatz und Wärmezufuhr; bei 45—51° (der »Koagulationstemperatur« des Myosins) vollzieht sich dieser Vorgang fast augenblicklich

Die relative Menge der Myosingranula beträgt etwa 33—45% vom Gesamteiweiß. Es stimmt dies ungefähr mit meinen Beobachtungen überein, denen zufolge das Myogen das Myosin seiner Menge nach um das 3—6fache übertrifft. Weiße Muskeln scheinen relativ reicher an Myosin zu sein als rote.

---

[1]) J DE NITO, J. OBERZIMMER und L. WACKER, Zeitschr. f. Biol. 1924, Bd 81, S 68.

[2]) BOTTAZZI und QUAGLIARIELLO, Arch. internat de Physiol. 1912, Vorl. 12, p. 234, 289.

Myochrom

Der rote Farbstoff, der sich in gewissen Wirbeltiermuskeln sowie auch in den Muskeln vieler Avertebraten, auch nach vollständiger Ausspülung des Blutes, findet, ist nach K. A. H. MÖRNER[1]) nicht genau mit dem Blutfarbstoffe übereinstimmend (die Absorptionsbänder sind etwas mehr gegen Rot zu verschoben), aber das daraus gewonnene Hämin sei mit Bluthämin identisch. MÖRNER nimmt an, das Muskelpigment (»Myochrom«) unterscheide sich dadurch vom Blutfarbstoffe, daß das Hämatin darin an eine andere Eiweißkomponente oder doch wenigstens in einer anderen Bindungsform gekettet sei.

Neuerdings nimmt H. GÜNTHER[2]) einen vom Hämoglobin verschiedenen Muskelfarbstoff (Myoglobin) an. Er hat fast alle Eigenschaften des Hämoglobins und soll angeblich eine respiratorische Leistung ausüben.

Gewisse spektrale Abweichung zwischen Oxyhämoglobin und »Myochrom« scheinen sich nach SCHUMM auf schnell sich vollziehende postmortale Veränderungen zu beziehen. Bei der Fäulnis von Fleisch treten Hämochromogen, Hämatin und Porphyrine auf. Die Beziehung zwischen dem im frischen Säugetierfleisch enthaltenen »Myochrom« und MAC MUNNS Myohämatin bedürfen noch näherer Aufklärung[3]). Das letztere (= Cytochrom) ist als ein gemeinsames »Atmungspigment« von Tieren, hohen Pflanzen und Hefen aufgefaßt worden[4]), ob mit Recht, mag dahingestellt bleiben.

Der Myochromgehalt der Muskeln ist ein sehr wechselnder. In der Skelett- und Herzmuskulatur von Hunden, die durch Aderlässe, Hunger u. dgl. kachektisch gemacht worden waren, sinkt der Farbstoffgehalt auf $^1/_3$—$^1/_4$ des normalen ab. Auch Nervendurchschneidung hat einen ähnlichen Effekt. Auch bei kachektischen Menschen (Tuberkulose, Karzinom) sinkt der Farbstoffgehalt des Muskels ab[5]). Im allgemeinen ist der quergestreifte Warmblütermuskel um so myochromreicher, je häufiger und intensiver er in Anspruch genommen wird. Das Herz und das Zwerchtell sind pigmentreich, ebenso die Schenkelmuskulatur des Rehs, die Masseteren des Eichhörnchens, die Flugmuskeln der Vögel usw. Die glatte Muskulatur ist pigmentfrei[6, 7]). Die roten Muskeln sind dem histologischen Befunde nach in der Regel reicher an Protoplasma, als die heller gefärbten[8]).

Die rosenrote Färbung der Muskeln mancher Fische, z. B. des Lachses, rührt nicht von Myochrom, sondern von einem ätherlöslichen Lipochrom her (KRUKENBERG und WAGNER).

Die Wärmestarre und die Temperaturgrenzen des Lebens

KÜHNE hat seinerzeit festgestellt, daß die Muskeln von Warmblütern bei 47—50°, diejenigen von Fröschen aber schon bei 35—40° infolge Gerinnung ihrer Eiweißkörper wärmestarr werden. Ebenso wie die Wirbeltiere, verfallen auch die Wirbellosen in Wärmestarre, sobald die Temperatur des Mediums, das sie umgibt, die Koagulationstemperatur ihrer Muskeleiweißkörper erreicht hat.

Es liegen nun zahlreiche Angaben[9]) über das Temperaturmaximum vor, bei dem das kontraktile Protoplasma und das differenzierte Muskelgewebe der verschiedensten Tiere eben noch funktionsfähig bleibt. Diese Angaben beziehen sich einerseits auf systematisch angestellte Wärmestarreversuche, andererseits aber auf gelegentliche Beobachtungen über das

---

[1]) K. A. H. MÖRNER, Nordisk Medizin. Ark. 1907, Festband. — Malys Jahrb. 1897, S. 456.

[2]) H. GÜNTHER, Virchows Arch. f. path. Anat. 1921, Bd. 230, S. 146.

[3]) O. SCHUMM, Hamburg-Eppendorf, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 147, 149, 152.

[4]) D. KEILIN, Cambridge, Proc. Roy. Soc. 1925, B. V. 98, p. 3121.

[5]) J. CAMUS und PH. PAGNIEZ, C. R. Soc. Biol. 1904, Bd. 56, S. 644, 733; vgl. auch ebenda Bd. 56, S. 870, Bd. 57, S. 121.

[6]) R. B. LEHMANN, Zeitschr. f. Biol. 1903, Bd. 45, S. 324.

[7]) J. EISENLAUER, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Hämoglobingehaltes der Muskeln. I.-D. Würzburg 1904.

[8]) PH. KNOLL, Denkschr. d. Wiener Akad. 1891, Bd. 58, S. 633.

[9]) **Literatur und tabellarische Datenzusammenstellung über Wärmestarre:** O. v. FÜRTH, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903, G. Fischer. S. 423—435.

Vorkommen tierischer Organismen in heißen Quellen. Überblickt man die langen Beobachtungsreihen, so stellt man fest, daß bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl tierischer Organismen, welchem Kreise sie auch immer angehören mögen, die Koagulation des Muskelplasmas bereits bei 35—45° beginnt und daß innerhalb dieser Temperaturbreite auch gleichzeitig die obere Grenze liegt, bei der das Leben noch möglich ist. Damit soll nicht gesagt sein, daß die Koagulation der Muskeleiweißkörper wirklich die unmittelbare Todesursache sein muß. Die Nervensubstanz enthält Eiweißkörper, die in manchen ihrer Eigenschaften, insbesondere aber auch hinsichtlich ihrer Koagulationstemperatur den Muskeleiweißkörpern nahestehen. Es könnte also vielleicht mit ebensoviel Recht die Gerinnung der Proteine der nervösen Zentralorgane für die Sistierung der Lebensvorgänge verantwortlich gemacht werden, wie die Koagulation der Muskelproteine.

Gewöhnung an höhere Temperaturen

Um so überraschender sind nun Angaben[1]) darüber, daß in heißen Quellen Protozoen, gewisse Arthropoden (Cyprisarten und die Larven einer Fliegenart, Stratiomys) bei Temperaturen um 70° herum vorkommen können, also bei Wärmegraden, bei denen die Muskeleiweißkörper im allgemeinen längst geronnen sind. Man könnte sich versucht fühlen, derartige Angaben auf fehlerhafte Beobachtungen zu beziehen: erfordert es doch eine gewisse Aufmerksamkeit, um festzustellen, bei welcher Temperatur die Tiere wirklich angetroffen worden sind, da erfahrungsgemäß in verschiedenen Regionen ein und derselben heißen Quelle große Temperaturdifferenzen bestehen können. Nun hat sich aber aus den schönen Beobachtungen von DALLINGER[2]) und von DAVENPORT und CASTLE[3]) die Tatsache ergeben, daß sich tierische Organismen durch allmähliche Gewöhnung höheren Temperaturen anzupassen vermögen. Man hat infolgedessen keinen triftigen Grund, daran zu zweifeln, daß die Natur ein Kunststück zuwege bringt, das selbst dem mit unvollkommenen Laboratoriumsmitteln arbeitenden Experimentator unter Umständen gelingen kann.

DALLINGERS Experimente an Protozoen sind mit unendlicher Mühe im Laufe einiger Jahre durchgeführt worden; die Steigerung der Temperatur des Mediums mußte von einem halben Grade zum anderen tastend mit der größten Vorsicht bewerkstelligt werden. Jeder zu schnelle Anstieg der Temperatur in dem genau eingestellten Thermostaten hatte ein massenhaftes Absterben der Protozoen zur Folge und zwang den Experimentator, wieder zurückzugehen und oft monatelang zu warten, bis die Organismen ihre Anpassung vollzogen hatten und imstande waren, den kritischen Punkt glücklich zu überwinden. DALLINGER hatte schließlich die Befriedigung, zu sehen, daß Protozoen, die gewöhnlich bei etwa 15° C leben und bei 60° C augenblicklich absterben, schließlich dahin gelangt waren, daß sie bei einer Temperatur von 70° C gediehen, jedoch bei 15° C alsbald zugrunde gingen. Leider ist seinerzeit die weitere Fortsetzung des schönen Versuches durch einen Unfall vereitelt worden. Dagegen sind in der Wiener biologischen Versuchsanstalt unter der Leitung HANS PRZIBRAMS ausgeführte Versuche, um die Koagulationstemperatur des Amphibien-

---

[1]) WYMAN, DALLINGER, LONG, SOUBEIRAN, GRIFFITHS u. a.

[2]) W. H. DALLINGER, Journ. Roy. Micr. Soc. 1887, p. 185.

[3]) DAVENPORT und CASTLE, Arch. f. Entwicklungsmech. 1896, Bd. 2, S. 227. — Vgl. auch DAVENPORT, Experimental Morphology, Newyork, Macmillan & Co., p. 271—273.

muskels durch Gewöhnung an höhere Temperaturen zu verschieben, negativ ausgefallen. Auch zeigte ein beständig im heißen Wüstensande lebendes Reptil, der Wüstenwaran, dieselbe Gerinnungstemperatur seiner Muskelproteine wie andere Reptilien[1]).

Resistenz von Tardigraden, Rotiferen und Algen.

Es ist eine allbekannte Tatsache, daß bei Tardigraden und Rotiferen (Rädertierchen), wenn sie eintrocknen, das Leben gewissermaßen latent wird, um beim Anfeuchten wieder zu erwachen. Das Verhalten solcher eingetrockneter Tiere gegen hohe Temperaturen wurde seinerzeit durch eine von der Pariser Société de Biologie eingesetzten Kommission eingehend untersucht Der Berichterstatter BROCA[2]) hat als Ergebnis der angestellten Versuche mitgeteilt, daß die betreffenden Organismen sich in einem feuchten Medium ganz wie andere Tiere verhalten und keine höhere Temperatur als 50° vertragen. Sind sie dagegen an der Luft eingetrocknet, so können sie schnell von — 17° auf + 78° erwärmt werden, also eine rapide Temperaturschwankung von beinahe 100° überstehen, ohne die Fähigkeit der Reviviszenz einzubüßen. Sie vertragen sogar 5 Minuten lang eine Hitze von 100°. Diese unwahrscheinlich klingende Angabe erscheint zweifellos festgestellt.

Auch Blaualgen (Cyanophyceen) leisten in dieser Hinsicht Unglaubliches Nach DAVENPORT (l. c.) können blaugrüne Algen sicherlich über 80° und vermutlich selbst noch bei der Siedetemperatur des Wassers existieren.

Sehr bemerkenswert sind die Beobachtungen, die der ausgezeichnete Wiener Pflanzenphysiologe HANS MOLISCH[3]) in bezug auf die Lebewesen in den sehr zahlreichen heißen Quellen im vulkanischen Boden Japans kürzlich mitgeteilt hat: Höhere Pflanzen und Tiere sind in den Thermen nicht gefunden worden; wohl aber Amöben, Infusorien, Rotatorien, gelegentlich auch ein Würmchen (Anguillula) und massenhafte Algen, insbesondere Blaualgen — auch Eisen- und Schwefelbakterien MOLISCH vermochte thermophile Cyanophyceen bei 45° zu kultivieren. Er vermutet in derartigen Lebewesen die ersten Bewohner unserer Erde, als diese, kein Feuerball mehr, sich mit einer Abkühlungskruste umgeben hatte. Wir hätten demzufolge in derartigen Organismen, die noch weder einen eigentlichen Zellkern noch gesonderte Kopulationsorgane besitzen, Überbleibsel der Urflora unserer Erde vor uns Als im Jahre 1883 der Vulkan Krakatao im Sunda-Archipel durch einen furchtbaren Ausbruch alles Leben um sich herum grausam vernichtet hatte, besuchte drei Jahre später der hervorragende Botaniker MELCHIOR TREUB die Insel: er fand dieselbe von Farnkräutern überwuchert. Diese wurzelten aber in einer dicken Lage von Blaualgen.

Schließlich noch die Frage: Wie vollbringt die Natur dieses Wunder, um lebendes Eiweiß ungerinnbar zu machen? Durch eine fundamentale Änderung der Proteine? Oder durch eine Änderung des Salzmilieus? Oder durch besondere Schutzstoffe? Meine Privathypothese die ich mir zurechtgelegt habe, wäre die: es geschehe vielleicht einfach durch eine Verschiebung der Azidität des Zellsaftes etwa nach der alkalischen Seite hin. Doch hat dies freilich einstweilen noch niemand bewiesen!

---

[1]) F. KRIZ, Arch f. Entwicklungsmech. 1907, Bd. 23, S. 560.
[2]) P BROCA, Mém. de la Soc. de Biol. 1861, Bd. (3) 2, S. 44.
[3]) H MOLISCH, Lebewesen in den heißen Quellen Japans. Vortrag in der Wiener Biolog. Gesellsch. 16. Juni 1925.

Stickstoffhaltige Muskelextraktivstoffe.

Kreatin und Kreatinin.

Unter den Hauptbestandteilen des Muskels begegnen wir dem längst bekannten Kreatin[1] $C(NH)\begin{matrix} \diagup N(CH_3)-CH_2 \\ \diagdown NH_2 \qquad | \\ \qquad\qquad COOH \end{matrix}$, dem im nativen Muskel relativ sehr geringe Mengen seines Anhydrids, des Kreatinins $C(NH)\begin{matrix} \diagup N(CH_3)-CH_2 \\ \diagdown NH \qquad | \\ \qquad\qquad CO \end{matrix}$ beigemengt sind Einem Kreatingehalte von 0,2—0,6% in den Skelettmuskeln stehen nur 0,004—0,015% Kreatinin gegenüber.

Anscheinend steht der Kreatingehalt der Muskeln in direktem Verhältnisse zu seinem Gehalte an quergestreiften Fibrillen und im umgekehrten Verhältnisse zu seinem Gehalte an Sarkoplasma Kreatin- und Lactacidogengehalt verschiedener Muskelarten sollen sich ganz gleichmäßig verhalten. Der Kreatingehalt wird weder durch Totenstarre noch durch Wärmestarre erhöht

Der Kreatingehalt der Muskulatur ist in weitem Umfange vom Ernährungszustande abhängig. Bei hungernden Kaninchen wurde, nach einem vorübergehenden Anstiege, ein starker Abfall beobachtet [Dagegen glaubte DEMANT[2]) im Laboratorium HOPPE-SEYLERS seinerzeit einen starken Anstieg des Kreatins in den Muskeln hungernder Tauben beobachtet zu haben]

In den Muskeln an akuten Krankheiten gestorbener Menschen wurde oft ein normaler Kreatingehalt gefunden; chronische, insbesondere mit starker Abmagerung einhergehende Krankheiten erniedrigen den Kreatingehalt. Ein sehr niedriger Gehalt ist auch bei Septikämie gefunden worden. Die Muskeln von Kindern enthalten weniger Kreatin als diejenigen Erwachsener[3]).

Vielleicht kann das mit der Fleischnahrung reichlich aufgenommene Kreatin direkt in den Muskeln aufgestapelt werden. Zum mindesten hat man bei Katzen, denen 0,6—3 g Kreatin gelöst in den Darm beigebracht worden war, eine Kreatinzunahme von 0,046—0,145% in der Muskelsubstanz beobachtet[4]).

Bei allen Wirbellosen scheint das Kreatin und Kreatinin zu fehlen An seiner Stelle wird Arginin gefunden (bei einem Riesenschwamme wurde Agmatin, daß dem Arginin entsprechende Amin) angetroffen[5])

Abhängigkeit des Kreatingehaltes von Tonus und Arbeitsleistung des Muskels.

Bereits LIEBIG hatte (1847) den Satz aufgestellt, daß Muskelarbeit mit einer Anhäufung von Kreatin im Muskel verbunden sei, da er das Fleisch eines Fuchses, der monatelang gefangen gehalten worden war, viel kreatinärmer gefunden hatte, als die Muskulatur auf der Jagd erlegter Tiere. Ein derartiger Zusammenhang ist später von verschiedenen Autoren teils bestätigt, teils geleugnet worden. RANKE hat das Kreatin neben der Milchsäure als den wichtigsten »Ermüdungsstoff« des Muskels betrachtet.

Nach GRAHAM-BROWN und CATHCART[6]) ließ sich bei Reizung isolierter Froschmuskeln vom Nerven aus eine mäßige Zunahme des Kreatin-Kreatiningehaltes fest-

---

[1]) **Literatur über Kreatin und Kreatinin im Muskel:** O. FURTH, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S. 321—327. — O RIESSER, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, I. Teil, Bd. 7, S 859—878. — G. EMBDEN, Handb. d. Physiol 1925, Bd. 447.

[2]) DEMANT, Zeitschr. f. phys. Chem. 1879, Bd 3, S 388.

[3]) W. DENIS, Journ. of biol. Chem. 1917, Vol 26, p. 279 — F. CONSTABEL, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd 122, S 152.

[4]) O. FOLIN und BUCKMANN, Journ. of biol Chem 1914, Vol. 17, p. 483, 493.

[5]) D. ACKERMANN, Tag. d. deutsch. physiol Gesellsch., Rostock 1925. — Ronas Ber. 1925, Bd. 32, S 686.

[6]) GRAHAM BROWN and CATHCART, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, Proc. XIV.

stellen, dagegen bewirkt Muskelreizung beim Kaninchen bei intakter Zirkulation eine geringe Abnahme im gereizten Muskel (vor Reizung 0,31—0,48%, nach Reizung 0,30—0,36%). Nach SCAFFIDI[1]) erfährt beim Frosche das Muskelkreatin während der Arbeit keine nennenswerte Veränderung. Ebenso hat THOMPSON bei enthirnten Katzen nach mehrstündiger intermittierender Muskelreizung einen deutlichen Unterschied im Kreatingehalte vermißt. Sicherlich aber vermag sowohl das überlebende Säugetierherz als auch der isolierte Uterus und der Froschmuskel bei kräftiger Arbeit an die umspülende Ringerlösung reichlich Kreatin oder Kreatinin abzugeben[2]).

Nach Untersuchungen PEKELHARINGS und seiner Mitarbeiter gewinnt man den Eindruck, daß die tonische Kontraktur eines Muskels in höherem Grade, als die schnelle Kontraktion, befähigt ist, die Abspaltung des Kreatins aus seinen Vorstufen im Muskel zu begünstigen. Wird bei Katzen etwa durch die Sherringtonsche Operation (Spaltung des Hirnstammes in der Gegend der hinteren Vierhügel) erhöhter Tonus einer vorderen Extremität hervorgerufen, so ergibt sich ein Plus von Kreatin zugunsten der tonischen Seite. Bei Fröschen, die stundenlang im Zustande hypnotischer Starre in Rückenlage gehalten worden waren, fand sich in den Adduktoren ein um etwa 20% erhöhter Kreatingehalt. Umgekehrt fand sich in Muskeln, deren Tonus durch Durchschneidung der zugehörigen Nerven oder Nervenwurzeln herabgesetzt worden war, eine Abnahme des Kreatingehaltes (nach Ischiadikusdurchschneidung, gleichzeitig mit der Entartungsreaktion einsetzend und fortschreitend).

DUSSER DE BARENNE und COHEN TERVAERT fanden, daß sowohl Enthirnungsstarre als auch phasische Innervation am hohen Rückenmarkspräparate den Kreatingehalt der Muskeln unverändert läßt. Superponiert man aber beide Eingriffe so tritt eine deutliche Erhöhung des Muskelkreatins hervor.

Wider Erwarten beobachtete R. H. KAHN bei Untersuchung der vorderen Extremitäten des Frosches während der Umklammerung, die sich im Zustande einer tonischen Dauerkontraktur befinden, im Vergleiche mit den Hinterextremitäten nicht nur keine Kreatinzunahme, sondern eine erhebliche Kreatinabnahme. O. RIESSER fand jedoch keinen Unterschied zwischen umklammernden und nicht umklammernden Fröschen.

Dagegen stehen neuere Beobachtungen von O. RIESSER durchaus im Einklange mit der Auffassung, daß der Kreatingehalt der Muskeln von dem (nach DE BOER) sympathisch innervierten Tonus der Muskeln abhängig sei. Kurare, das beim Kaninchen eine Lähmung der motorischen, nicht aber der sympathischen Nervenendigungen bewirkt, ist ohne Einfluß auf den Kreatingehalt. Durchschneidung des N. ischiadicus hebt den Tonus auf und setzt den Kreatingehalt herab. Tetrahydro-β-naphthylamin bewirkt zentrale sympathische Erregung und starke Kreatinzunahme. Das nur parasympathisch angreifende Pikrotoxin bewirkt zwar starke Erregung, aber keine Kreatinzunahme. Das sympathische Nervenapparate reizende Adrenalin bewirkt gleichfalls eine Kreatinvermehrung in den Muskeln. Wurden bei Kaninchen symmetrische Muskeln durch Gipsverbände teils in gespanntem, teils in erschlafftem Zustande fixiert, so fand sich in letzterem Falle das Kreatin vermehrt.

Bei Kranken mit tetanischen und hysterischen Krämpfen war die Kreatininausscheidung im Harne, solange die Krämpfe bestanden, gesteigert, nachher aber erheblich reduziert. Bei Hemiplegien war trotz bestehender Kontrakturen die Kreatininausscheidung nicht gesteigert[3]).

---

[1]) V. SCAFIDI, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 402.

[2]) S. WEBER, Arch. f. exp. Pathol. 1907, Bd. 58, S. 93. — W. RUBSAMEN und R. R. GUSIKOFF, Arch. f. Gynäkol. 1913, Bd. 95, S. 461. — O. W. TIEGS, Australian Journ. of experm. Biology 1925, Vol. 11.

[3]) H. SCHÖNFELD, Pflügers Arch. 1921, Bd. 191, S. 211. — E. P. CATHCART, P. S. HENDERSON and D. NOEL-PATON, Journ. of Physiol. 1918, Vol. 52, p. 70. — J. G. DUSSER DE BARENNE und D. G. COHEN-TERVAERT, Pflügers Arch. 1922, Bd. 195, S. 370. — O. RIESSER, Arch. f. exper. Pathol. 1916, Bd. 80, S. 183. — O. RIESSER und F. HAMANN, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 143, S. 59. — E. SULGER (Chirurg. Klin. Heidelberg), Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1922, Bd. 35, S. 691. — A. RONCATO, Arch. di scienze biol. 1924, Vol. 5, p. 303.

Entstehungsart des Kreatins im Muskel.

Wie GOTTLIEB und STANGASSINGER gefunden haben, entsteht das Kreatin im Muskel durch autolytische Vorgänge aus einer unbekannten Vorstufe Diese scheint eine labile, nicht dialysable Verbindung zu sein, welche im Muskel anscheinend einem allmählichen Zerfalle unterliegt.

Zahlreiche Versuche, den Übergang von Guanidin $C\left\{\begin{matrix}NH_2\\NH\\NH_2\end{matrix}\right.$, Guanidinessigsäure $C\left\{\begin{matrix}NH_2\\NH\\NH-CH_2.COOH\end{matrix}\right.$, von Arginin $C\left\{\begin{matrix}NH_2\\NH\\NH(CH_2)_3CH(NH_2)COOH\end{matrix}\right.$ und ähnlicher Substanzen in Muskel-Kreatin experimentell darzutun, haben keine eindeutigen Ergebnisse gezeitigt[1].

Zusammenhang zwischen Muskelkreatin und Harnkreatinin.

Bei normalen kreatinfrei ernährten Tieren ist die Größe der täglichen Kreatininausscheidung dem Körpergewichte annähernd proportional und steht in einem direkten Verhältnisse zu dem prozentischen Kreatingehalte der Muskeln Die tägliche Kreatininausscheidung (endogene Komponente) erscheint daher bei einem und demselben Individuum außerordentlich konstant.

Der »Kreatininkoeffizient« (i. e. Milligramm Kreatinin ausgeschieden pro Kilo Körpergewicht) ist ermittelt worden: beim Kaninchen 14,3, beim Hunde 8,4, beim Menschen 9,0. M. BÜRGER findet ihn bei muskelkräftigen Männern 19—24, bei adiposen Individuen 8—10, bei regressiven Veränderungen in der Muskulatur (Trichinose, Polyomyelitis, Myotonia atrophicans, Dystrophia musculorum progressiva) 6—14.

Der Quotient $\frac{\text{Kreatinin N} \times 100}{\text{Gesamt N—Kreatinin N}}$ wurde von BÜRGER bei fleischfreier Diät ermittelt: bei muskelkräftigen Männern 6,2—9,6, bei adiposen Individuen 3,9—6,4. Derselbe kann gewissermaßen als Index für die Beteiligung der Muskelmasse am Körpergewichte gelten.

Bei regressiven Veränderungen in der Muskulatur tritt bei fleischfreier Ernährung endogene Kreatinurie in Erscheinung, d h. der Anteil des Kreatins an der Summe (Kreatin + Kreatinin) ist relativ hoch, 28—62%.

Von dem beim Hunger aus den Muskeln verschwindenden Kreatin scheint die Hauptmenge (60—90%) durch den Harn eliminiert zu werden. Im ganzen erscheint das Harnkreatinin weitgehend unabhängig vom Eiweißstoffwechsel[2] (weiteres s. Vorl 48).

Die quantitative Bestimmung des Kreatins in den Muskeln erfolgt nach dem Prinzip von FOLIN durch Überführung in Kreatinin auf dem Wege der Säureeinwirkung, und zwar anscheinend am besten durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure oder mit Salzsäure. Das Kreatinin wird auf kolorimetrischem Wege mit Hilfe der Jaffeschen Reaktion, nämlich der Rotfärbung mit Pikrinsäure und Natronlauge ermittelt.

Von den zur Gruppe der Purinkörper[3] gehörigen Substanzen werden

---

[1]) Vgl die Literatur bei O FURTH, l. c. S. 326. — Vgl. auch: A. PALLADIN und L. WELLENBURGER, Bull Acad. St Petersburg 1914, S 1427; Chem Centbl 1925, Bd I, S. 2236.

[2]) V. C. MYERS and M S. FINE, Journ. of biol. Chem. 1913/14, Vol. 14, p. 9; Vol. 15, p 283, 305; Vol 16, p. 169. — M. BÜRGER, Zeitschr f. exp Med. 1919, Bd. 9, S 262, 361. — P. A. LEVENE and L. KRISTELLER, Amer. Journ. Phys. 1919, Vol. 24, p. 45. — S LA MENDOLA, Ann. di Clin med. 1921, Vol 11, p. 133; Ber. ges Phys. Bd. 10, S 62

[3]) **Literatur über Muskelpurine:** K. MICKO, Zeitschr f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm 1903, S. 781. — R. BURIAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 43, S. 532.

im Muskel Guanin, Adenin, Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure angetroffen.

Purinbasen.

Die Purinbasen finden sich vielleicht zum Teil im Muskel nicht in freiem Zustande, sondern in Form komplexer Verbindungen. BURIAN fand, daß ruhende, durchblutete Hundemuskeln an die Durchspülungsflüssigkeit Harnsäure abgaben. Wurden die Muskeln aber gereizt, so traten sowohl im Muskel selbst als in der Durchblutungsflussigkeit in vermehrter Menge Purinbasen, und zwar hauptsächlich Hypoxanthin auf. Er meint, daß die Muskelzelle beständig Hypoxanthin bildet, das in der Ruhe zu Harnsäure weiter oxydiert, beim Tetanus dagegen in unverändertem Zustande an das Blut abgegeben wird. Dieser Annahme entspricht der unter gewissen Bedingungen sichergestellte Befund einer Steigerung der Harnpurinwerte nach angestrengter Arbeit.

Nach SCAFFIDI sinkt der Gehalt ermudeter Muskeln an Purinbasen um 9—17%. Doch bedürfen alle diese Angaben dringend erneuerter Untersuchungen.

Eine derartige komplexe Verbindung, das Inosin, Hypoxanthin-d-ribosid kann nach den Untersuchungen von HAISER und WENZEL entweder als solches oder in Verbindung mit Phosphorsäure als Nukleotid Inosinsäure auftreten. Es ist das eine Substanz, die seinerzeit von JUSTUS VON LIEBIG gelegentlich seiner klassischen Untersuchungen über die Bestandteile des Fleisches entdeckt worden ist. Die Inosinsäure kann der Muskelsubstanz leicht durch Extraktion mit kaltem Wasser entzogen werden. Es ist daher unwahrscheinlich, daß sie an die Zellkerne fest gebunden ist (Die geringen Mengen Adenin und Guanin dagegen, die im Muskel zu finden sind, sollen einer Nukleinsäure vom Typus der Thymusnukleinsäure entstammen. (Vgl. auch Vorl. 11, S 140.)

Der mittlere Gehalt verschiedener Säugetiermuskeln an Purin-N wird mit 0,023—0,070%, von Vogelmuskeln mit 0,050—0,106% angegeben.

Das Fleisch von Vögeln ist eher reicher an Purinbasen als dasjenige der meisten Säugetiere, was vielleicht mit der dominierenden Stellung der Harnsäure im Stoffwechsel der Vögel zusammenhängt Diese Tatsache steht im Gegensatze zu der bei den Ärzten verbreiteten Meinung, der Genuß von Geflügel sei fur Gichtiker weniger schädlich als der Genuß von Rindfleisch.

Ich habe bei meinen gemeinsam mit meinem Freunde CARL SCHWARZ ausgeführten Untersuchungen über die Stickstoffverteilung im Säugetiermuskel in 100 g normaler Hundemuskeln 0,027% Purin-N gefunden, in ermüdeten Muskeln dagegen 0,023%. Der Unterschied war also nicht groß.

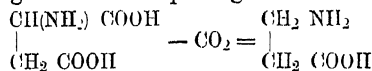
Neue Untersuchungen des Japaners KIKUCHI deuten aber doch auf eine Abnahme der Muskelpurine bei der Tätigkeit hin Der Puringehalt ruhender Kaninchenmuskeln wurde mit 0,066%, derjenige tetanisierter mit nur 0,058% ermittelt.

In Übereinstimmung mit dieser Abnahme der Purinbasen im arbeitenden Muskel stand die gleichzeitige Zunahme ihrer oxydativen Abbauprodukte, der Harnsäure und des Allantoins, im Blute und im Harne. Bei Kaninchen betrug im Mittel die Summe (Allantoin-N + Harnsäure-N)

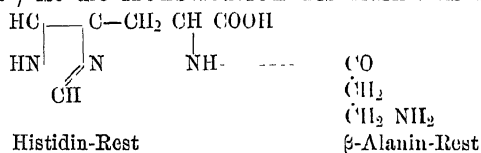
— V. SCAFFIDI, Biochem Zeitschr. 1910, Bd. 30, S 473, 1911, Bd. 33, S 247. 473. — C B. BENNET, Journ. of biol. Chem 1912, Vol. 11, p. 221. — U RINALDI, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd 41, S 51 — O v FURTH und C. SCHWARZ, ebenda 1910, Bd 30, S 428. — M. KIKUCHI, Journ. of Biochemistry Tokyo 1922, Bd 2, S. 410.

	Ruhe	Bewegung
im Harne	0,040%	0,055%
im Blute	0,0136%	0,168%

Karnosin. Einer der Hauptbestandteile des Muskels ist sonderbarerweise bis vor nicht langer Zeit gänzlich übersehen worden. Es ist das Karnosin, dessen Entdeckung wir dem russischen Forscher W. GULEWITSCH verdanken. (Das von KUTSCHER aus dem Fleischextrakte isolierte »Ignotin« ist offenbar mit dem Karnosin identisch.) Dasselbe ist nunmehr als ein β-Alanyl-Histidin erkannt und auch bereits synthetisch dargestellt worden[1]). Daß es sich hier nicht um das typische α-Alanin $CH_3 \cdot CH\,NH_2 \cdot COOH$, vielmehr um β-Alanin $CH_2\,NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ handelt, könnte unverständlich erscheinen, wenn wir uns nicht vergegenwärtigen müßten, daß sich ein β-Alanin durch CO_2-Abspaltung aus der Asparaginsäure ableiten kann

$$\begin{matrix} CH(NH_2)\,COOH \\ | \\ CH_2\,COOH \end{matrix} - CO_2 = \begin{matrix} CH_2\,NH_2 \\ | \\ CH_2\,COOH \end{matrix}$$

Nach BARGER[2]) ist die Konstitution des Karnosins folgende

$$\begin{matrix} HC & = & C-CH_2\,CH\,COOH \\ | & & | \quad\quad | \\ HN & & N \quad\quad NH - - - - CO \\ & CH & \quad\quad\quad\quad\quad\quad CH_2 \\ & & \quad\quad\quad\quad\quad\quad CH_2\,NH_2 \end{matrix}$$

Histidin-Rest β-Alanin-Rest

Bei in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen über die N-Verteilung in Muskelextrakten hat es sich herausgestellt, daß in der Skelettmuskulatur des Pferdes etwa ein Drittel des Extraktiv-N auf Kreatin und Kreatinin, ein weiteres Drittel auf die Karnosinfraktion entfällt (d. i. auf die Fraktion der Silberbarytfällung nach GULEWITSCH und KRIMBERG), während alle anderen Bestandteile zusammengenommen nur das letzte Drittel ausmachen. Die Purinkörper, welche man früher für die Hauptbestandteile des Fleischextraktes gehalten hat, bleiben ihrer Menge nach erheblich hinter der Karnosinfraktion zurück. Die quantitative Bestimmung des aus derartigen Karnosinfraktionen abspaltbaren Histidins nach dem Kosselschen Pikrolonsäureverfahren ergab, daß $^8/_{10}$—$^9/_{10}$ des darin enthaltenen N tatsächlich Karnosin sein dürften[3]).

Ich habe gemeinsam mit TH. HRYNTSCHAK weiterhin den Karnosingehalt von Muskelproben durch Anwendung von zweierlei kolorimetrischen Methoden ausgewertet. Die eine derselben beruht auf der Farbenreaktion der Histidinkomponente mit Diazobenzolsulfosäure; die andere Methode beruht darauf, daß man durch Kochen einer Karnosinfraktion mit Kupferhydroxyd das Karnosin in eine schön violette, gut kristallisierende Kupferverbindung überführen und die Intensität der Färbung

---

1) L. BAUMANN und TH. INGVALDSEN, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 35, p. 263.

2) G. BARGER and F. TUTIN (Lister Inst. London), Biochem. Journ. 1918, Vol. 12.

3) O. v. FÜRTH und CARL SCHWARZ, l. c. — MARIE MAUTHNER, Monatshefte f. Chemie 1913, Bd. 34, S. 270. — O. v. FÜRTH und TH. HRYNTSCHAK, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 172. — A. BUBANOVIČ, ebenda 1918, Bd. 92, S. 125.

mit einer Standardlösung von Karnosinkupfer vergleichen kann. Es fand sich so in einem Kilo Fleisch 2—3 g Karnosin. Den gleichen Karnosingehalt fand BUBANOVIČ in normaler und pathologisch veränderter menschlicher Herzmuskulatur, unabhängig von deren physiologischer Leistungsfähigkeit.

In bezug auf die Verbreitung des Karnosins im Tierreiche ist zu bemerken, daß es von W. M. CLIFFORD bei allen Mammalien und vielen Vögeln gefunden worden ist (fehlt bei Finken und Eulen), auch bei Amphibien und Reptilien. Es fehlt bei manchen Fischen (Anacanthinen, wie Gadus und Solea) und bei Invertebraten.

Das Karnosin ist eine sehr labile Substanz[1]. In frischen Muskeln wird etwa dreimal mehr davon gefunden als in Gefrierfleisch. Die Muskeln scheinen ein Agens zu enthalten, welches die Zerstörung des Karnosins katalytisch beschleunigt[2]. Dieser Umstand mag die außerordentlich divergenten Literaturangaben (0—0,7% und darüber) über den Karnosingehalt der Muskeln erklären. Eine normal ernährte Katze enthält in ihren Muskeln 0,30—0,35% Karnosin, nach langem Hungern 0,014%, nach einigen Wochen Fleischnahrung wieder 0,21—0,26%[3].

Im Hunger scheint der Karnosingehalt der Muskeln abzunehmen. Dagegen scheint weder ein durch Enthirnungsstarre gesteigerter Tonus[4]) nach die Arbeitsleistung[5] einen wesentlichen Einfluß zu üben.

Bekanntlich übt Fleischextrakt einen außerordentlich kräftigen Erregungsreiz auf die Sekretion des Magen- und Darmsaftes aus. Möglicherweise ist diese Wirkung, insoweit sie sich nur bei intravenöser[6], nicht aber bei lokaler Applikation[7] nachweisen läßt, in erster Linie auf das Karnosin zurückzuführen

Daß das Karnosin keine physiologisch völlig indifferente Substanz ist, geht aus dem Umstande hervor, daß es im Blutdruckversuche (durch Angriff an sympathischen Nervenendigungen und antagonistisch gegenüber dem Adrenalin) eine Blutdrucksenkung zu bewirken vermag

Kürzlich wurde aus Muskelextrakten das Kupfersalz einer sehr unbeständigen Verbindung $C_{14}H_{21}O_{11}N_4P.4H_2O$ erhalten, welche als eine neue Imidazolphosphorverbindung aufgefaßt worden ist Dieselbe enthält leicht abspaltbare Phosphorsäure Unter der Annahme, daß die Imidazolreaktion darin von Karnosin abhänge, wird dann überdies die Gegenwart eines Komplexes $C_5H_6O_5$ angenommen, der vielleicht von einem Kohlehydrat abstammen könnte[8].

Methylierte Stickstoffverbindungen basischer Natur

Einem dreifach methylierten Stickstoffe begegnen wir zunächst im Cholin, einem in Organen weitverbreiteten Bruchstücke des Lezithins

[1] Von den Darmbakterien wird das Karnosin schwerer gespalten als das Histidin Bei Einwirkung von Pyocyaneus zerfällt es zu Ammoniak, Essigsäure, Buttersäure u dgl, also zu Produkten ohne toxische Wirkung. Im Harne wird es nicht gefunden J HEFTER, (Moskau), Zeitschr f physiol. Chemie 1925, Bd 145, S 276, 290

[2] W. MARY CLIFFORD, Biochem. Journ 1921, Bd. 15, S 725, 1922, Bd 16, S 341, 792

[3] Zur Bestimmung diente einerseits das kolorimetrische Diazoverfahren, das von KOESSLER und HANKE beim Histidin (siehe dieses) angewandt worden ist, andererseits die Abtrennung durch Silberbarytfällung. SKWORZOW, Zeitschr f physiol Chemie 1910, Bd 68. S 36. — SMORODINZEW, ebenda 1913, Bd 87, S 20 — M. SUZUKI, ebenda 1909, Bd. 62, S 34 — G. HUNTER (Glasgow), Biochem. Journ 1291/24, Bd. 15, S. 689; Bd 16, S. 640; Bd. 18, S. 408; Bd. 19, S. 34.

[4] T. MITSUDA, Biochem. Journ 1922, Bd. 16, S 630.

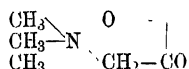
[5] O v. FÜRTH und C. SCHWARZ, l c.

[6] R. KRIMBERG (Riga), Biochem Zeitschr. 1925, Bd. 157, S. 187.

[7] C SCHWARZ und E. GOLDSCHMIDT (Tierärztl. Hochsch. Wien), Pflügers Arch 1924, Bd. 202, S 435.

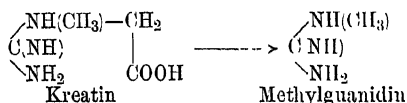
[8] W. LANGLEY (Philadelphia), Proc. Soc. exp. Med. 1925, Vol. 22, p. 234, Ronas Ber. Bd. 32, S. 23.

(s. o. Vorl. 9), welches auch im Muskel aufgefunden worden ist[1]. In ermüdeten Muskeln scheint das Cholin vermehrt zu sein. Durch Azetylierung läßt es sich leicht in Azetylcholin überführen, eine überaus wirksame, eine heftige tonische Erregungskontraktur auslösenden Substanz[2]. Daneben soll auch ein Oxydationsprodukt desselben, das Muskarin, gelegentlich im Muskel angetroffen worden sein. In der Muskulatur von Haifischen findet sich Trimethylaminoxyd $O:N(CH_3)_3$ neben Betain in nicht allzu geringen Mengen[3]. Die letzteren Substanzen sind auch in frischen Oktopodenmuskeln, im Fleische der Muschel Pecten irradians, des Gastropoden Sycotypus, sowie der Lamprete[4] in reichlicher Menge enthalten[5]. Betain findet sich ferner im Fleische der Austern, sowie auch unter den Extraktivstoffen von Miesmuscheln und Seewalzen (in letzterem Falle in Form eines Betainogens, das bei Salzsäurebehandlung Betain

$$\begin{array}{l} CH_3 \diagdown \quad O - \\ CH_3 - N \qquad | \\ CH_3 \quad \diagdown CH_2 - CO \end{array}$$

abspaltet) von Krustazeen, Würmern, sowie in der Echinokokkenflüssigkeit[6].

Methylguanidin.

In Fleischextrakten ist in der Fraktion der mit Silberbaryt fällbaren Verbindungen auch Methylguanidin wiederholt angetroffen worden[7]. Ob es sich dabei um einen nativen Muskelbestandteil oder aber nur um ein Spaltungsprodukt des Kreatins handelt, ist ebensowenig aufgeklärt wie die Frage, ob wirklich freies Guanidin den Muskelbestandteilen zuzurechnen sei.

$$\underset{\text{Kreatin}}{C(NH)\begin{cases} NH(CH_3) - CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\quad COOH \end{cases}} \dashrightarrow \underset{\text{Methylguanidin}}{C(NH)\begin{cases} NH(CH_3) \\ NH_2 \end{cases}}$$

Neben dem Methylguanidin ist auch die Verbindung $C(NH)\begin{cases} NH(CH_3) - CO \\ \qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\quad COOH \end{cases}$ als Zersetzungsprodukt des Kreatins in Muskelextrakten angetroffen worden[8].

KRIMBERG ist der Meinung, daß das Methylguanidin ein »Hormon« für Drüsensekretionen sei, von dem 5—7 Milligramm genügen, um die Sekretion der Magen-, Darm- und Speicheldrüsen sowie der Schleimdrüsen des Respirationstraktes auszulösen. Die Muskulatur eines größeren Hundes soll 1—2 1/2 g davon enthalten[9].

Ein sehr interessanter Bestandteil des Muskels, der allerdings, was seine Menge betrifft, anscheinend weit hinter dem Karnosin zurückbleibt,

---

1) F. KUTSCHER, Zeitschr Unt Nahrungs- und Genußm 1906, Bd. 11, S 582

2) E. GEIGER und O LOWI, Biochem Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 174. — O. RIESSER und S. M. NEUSCHLOSS, Arch f. exp. Path 1922, Bd. 91, S. 342.

3) A. SUWA, Arch. ges. Phys. 1909. Bd 128, S. 421, Bd. 129, S 231.

4) M HENZE, Zeitschr f. physiol. Chem. 1911, Bd. 70, S. 253.

5) D. WRIGHT WILSON, Journ of biol Chem. 1914, Vol 18, p 17

6) D ACKERMANN, F KUTSCHER und Mitarb, Zeitschr. f. Biologie 1924, Bd. 80, S. 155, 163 — O. FLOSSER, ebenda 1924, Bd. 80, S 259

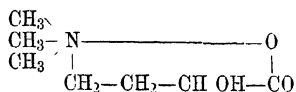
7) A. SUWA, Zentralbl f Physiol. 1908, Bd 22, S. 307. — J. SMORODINZEW, Zeitschr. f. phyiol Chem. 1913, Bd. 88, S. 319.

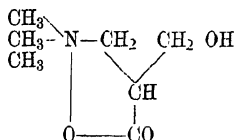
8) L. BAUMANN und TH. INGVALDSEN, Journ of biol. Chem. 1918, Vol. 35, p 277. — J. GREENWALD, Journ. Amer. Chem Soc. Vol. 41, p 1109

9) S A. KOMOROW (Labor. v KRIMBERG Riga), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 221.

ist das von GULEWITSCH und KRIMBERG entdeckte Karnitin[1]. Ein von KUTSCHER unter dem Namen »Novain« beschriebenes Produkt hat sich als mit dem Karnitin identisch erwiesen. Die Arbeiten der erstgenannten Autoren, sowie auch die älteren Untersuchungen ENGELANDS aus dem Marburger physiologischen Institute hatten ergeben, daß das Karnitin ein σ-Oxy-γ-butyro-betain sei:

Karnitin

```
CH3\
CH3– N——————————O
CH3 / |          |
     CH2—CH2—CH OH—CO
```

Neuerdings aber vermutet ENGELAND, daß dem Karnitin nicht die bisher angenommene Konstitution, vielmehr die Formel

```
CH3\
CH3– N—CH2  CH2 OH
CH3/ |    \  /
     |     CH
     |     |
     O—————CO
```

eigentümlich sei[2].

Man trifft unter den Extraktivstoffstoffen des Muskels auch größere oder kleinere Mengen freier Aminosäuren[3] an So hat man in Fleischextrakten Arginin, Histidin und Lysin, Alanin und Glutaminsäure, im Sardinenfleische Tyrosin, Leuzin und Histidin, im Fleische von Zephalopoden Arginin, in Seeigelextrakten Arginin und Lysin, im Fleische von Krustazeen zahlreiche Aminosäuren gefunden.

Aminosäuren

In den Muskeln Wirbelloser finden sich offenbar Aminosäuren bzw Derivate derselben, die bei Wirbeltieren gar nicht oder nur in geringen Mengen auftreten

Das Taurin $\begin{array}{l} CH_2\ NH_2 \\ | \\ CH_2\ HSO_3 \end{array}$, das im Liebigschen Fleischextrakte nur in minimalen Mengen sowie auch im Heringsfleische angetroffen worden ist, findet sich in reichlichen Mengen in den Muskeln von Zephalopoden Seine Menge wird darin auf mindestens 0,5% geschätzt

Jedoch auch im Fleische von Muscheln hat man große Mengeln Taurin angetroffen, ebenso in den Muskeln von Gastropoden Sowohl FÜRTH als auch HENZE haben im Harne von Zephalopoden bemerkenswerterweise jede Spur von Taurin vermißt. Es scheint sich hier um ein spezifisches Stoffwechselprodukt des Muskels zu handeln

In den Schließmuskeln der Kammuschel Pecten irradians, sowie bei Pecten opercularis hat man große Quantitäten Glykokoll angetroffen (in ersterem Falle 0,4–0,7%). Interessanterweise kommen also bei Mollusken zwei Substanzen unter den Muskelextraktivstoffen vor, welche bei Vertebraten, mit Cholsäure gepaart, als wichtige Gallenbestandteile auftreten und offenbar zum Eiweißzerfall in Beziehung stehen

Neben einfachen Aminosäuren scheinen auch Polypeptide unter den Muskelextraktivstoffen vorzukommen. Zum mindesten ist das Anhydrid des d-Alanyl-

---

[1] W. GULEWITSCH und KRIMBERG, Zeitschr f physiol Chem. 1905, Bd. 45, S. 326. — R. KRIMBERG, ebenda 1906, Bd 48, S 412; Bd 49, S 89, Bd 50, S 361; 1907, Bd. 53, S 514; 1908, Bd 55, S. 466; Bd 56, S. 417. — F. KUTSCHER, ebenda 1906, Bd. 48, S 331; Bd 49, S. 47 und 484; Bd 50, S. 250, Zentralbl f Physiol 1904, Bd 19, S 504 und Zeitschr. f Unters d Nahrungs- und Genußm 1905, Bd. 10, S 528; 1906, Bd 11, S. 582. — R. KRIMBERG, Ber. d. deutsch chem Ges 1909, Bd 42, S 3878.

[2] R ENGELAND, Ber d. deutsch. chem. Ges 1921, Bd. 54, S. 2208. — R ENGELAND und BICHLER, Zeitschr. f physiol Chem 1922, Bd 123, S. 290

[3] Vgl. die **Literatur** bei O FÜRTH. Oppenheimers Handb. 2 Aufl. 1924, Bd. 4, S. 332/333. — Vgl. auch die Arbeiten des Ackermannschen Institutes (Würzburg), Zeitschr. f Biol. 1923, Bd 77, S 241 und 1924, Bd 81, S. 296. — E. BERNER (Trondhjem), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 110.

d-Alanins $CH_3—CH\genfrac{}{}{0pt}{}{NH—CO}{CO—NH}CH—CH_3$ im Fleischextrakte angetroffen worden.

Die Menge des im Muskel in Form von Aminosäuren enthaltenen Stickstoffes kann sowohl nach dem Formoltitrationsverfahren von SÖRENSEN, als auch nach dem gasometrischen Verfahren von VAN SLYKE ermittelt werden und scheint von dem Ernährungsvorgange weitgehend unabhängig zu sein. Weder bewirkt protrahierter Hunger eine Abnahme, noch reichliche Fleischfütterung eine dauernde Zunahme des Amino-N.

MATTHEWS und NELSON fanden bei Versuchen an dezerebrierten Hunden mit zirkulatorisch ausgeschalteten Eingeweiden, daß in das lebende Muskelgewebe injizierte Aminosäuren-Gemenge schnell aufgespalten werden und daß ihr Stickstoff im wesentlichen als Harnstoff und Ammoniak im Harne erscheint. LOMBROSO fand, daß durch durchblutete Hundemuskeln kreisende Aminosäuren z. T. zunächst unverändert im Muskelgewebe abgelagert, teilweise zu NH_3 abgebaut werden, teilweise aber in eine durch Formol nicht titrierbare Form übergehen. Wird Blut durch einen arbeitenden Muskel geleitet, so erhöht sich der Harnstoffgehalt des Blutes.

Das überlebende Säugetierherz verbraucht nur geringe Mengen von der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzten Aminosäuren. Vielmehr gehen formoltitrierbare Substanzen in ziemlich reichlichen Mengen aus dem Herzen in die Durchströmungsflüssigkeit über.

Harnstoff.

In den Muskeln finden sich regelmäßig kleine Harnstoffmengen[1]), welche anscheinend nicht von den im Blute vorhandenen minimalen Mengen dieser Substanz herrühren, sondern als Produkt des Muskelstoffwechsels aufzufassen sind.

Eine biologische Ausnahmsstellung hinsichtlich ihres Muskelstoffwechsels nehmen die Selachier ein. Bereits STÄDELER und FRERICHS (1858) haben auf den außerordentlich großen Harnstoffreichtum aller Organe der Haifische und Rochen hingewiesen, v. SCHRÖDER bestimmte den Harnstoffgehalt der Muskulatur des Katzenhaies auf etwa 2% und zeigte, daß vorausgegangene Leberexstirpation denselben nicht verminderte. Ob diese Eigentümlichkeit einer exorbitanten Harnstoffanhäufung im Organismus der Selachier wirklich, wie v. SCHRÖDER meinte, auf der Trägheit beruhe, mit welcher die Niere dieser Tiere den Harnstoff ausscheidet, mag vorläufig dahingestellt bleiben. Jedenfalls ist die Feststellung BAGLIONIS beachtenswert, derzufolge der Harnstoff eine notwendige Lebensbedingung für das Herz und wahrscheinlich für alle Organe der Selachier darstellt. Die Perfusion eines Selachierherzens mit einer (der Gewebsflüssigkeit isotonischen) Kochsalzlösung erweist sich weit weniger geeignet, die Tätigkeit derselben aufrecht zu erhalten, als die Durchblutung nach Zusatz einer entsprechenden Harnstoffmenge (z. B. 2 g NaCl + 2,2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser). Allerdings ist der Harnstoff (und zwar bereits in jener Konzentration, in der er im Blute tatsächlich vorkommt) auch für das isolierte, überlebende Säugetierherz ein vorzügliches Stimulationsmittel, so fängt ein Froschherz, das mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült zum Stillstande gekommen ist, selbst nach vierstündigem Stillstande wieder für einige Zeit an, kräftig zu schlagen, wenn man der Perfusionsflüssigkeit etwas Harnstoff zusetzt. Harnstoff ist ja überhaupt ein Anregungsmittel der Zelltätigkeit ganz im Allgemeinen[2]).

Angaben über (im Vergleiche zum Ammoniakgehalt des Blutes) hohen Ammoniakgehalt des Muskels, ebenso wie die widersprechenden Angaben über den Harnstoffgehalt des Muskels scheinen in dem Umstande ihre Erklärung zu finden, daß im Muskel eine unter Umständen schnelle postmortale Umwandlung von Harnstoff in NH_3 vor sich geht. Wird diese Umwandlung gehindert, so enthält der Muskel nicht mehr NH_3 als das Blut. Auch bei Azotämie scheint der Harnstoffgehalt von Blut und Muskelgewebe in der Regel nicht erheblich zu differieren.

Eine autolytische Neubildung von Harnstoff scheint nicht zu erfolgen.

---

[1]) **Literatur über Harnstoff im Muskel:** O. FÜRTH, Oppenheimers Hand., 2. Aufl. 1924, Bd. 4, S. 334—335.

[2]) BACKMANN, LAMBERT, TANGL, ZUNTZ.

XVIII. Vorlesung.

Milchsäurebildung im Muskel.

Osmotisches Verhalten.

Das Auftreten der im normalen Wirbeltiermuskel in nicht unerheblichen Mengen vorkommenden optisch aktiven d-Milchsäure (Fleischmilchsäure) $CH_3-CH(OH)-COOH$ ist von um so größerem physiologischen Interesse, als die neuere und neueste Forschungsarbeit auf dem Gebiete der Muskelphysiologie die Milchsäurebildung innerhalb der kontraktilen Substanz mehr und mehr in das Zentrum des Kontraktionsvorganges gerückt hat.

Bereits BERZELIUS wußte, daß die Muskeln gehetzten Wildes auffallend große Mengen von Milchsäure enthalten. Später hat dann EMIL DU BOIS-REYMOND die grundlegende Entdeckung gemacht, daß die normale oder schwachalkalische Reaktion des normalen, ruhenden Muskels sowohl bei der Tätigkeit als beim Absterben einer sauren Reaktion Platz macht. Der außerordentlich große Umfang des Stoffes gebietet mir, in bezug auf die ältere Literatur, auf meine älteren einschlägigen Artikel[1] zu verweisen und mich hier, wie auch in den folgenden Abschnitten, im wesentlichen auf eine Darlegung des gegenwärtigen Standes der Probleme zu beschränken.

Postmortale Säurebildung.

Auslösung und zeitlicher Ablauf der Milchsäurebildung

Wir wissen heute, daß die postmortale Säurebildung im Muskel nur einen speziellen Fall eines für alle Gewebe gültigen Vorganges bildet. SALKOWSKI (1890) hat hervorgehoben, daß es sich dabei um die Fortsetzung eines vitalen Vorganges handelt. »Der Muskel bildet nicht Milchsäure, weil er stirbt, sondern weil er lebt ... Die Bildung von Milchsäure wäre demnach kein Absterbephänomen, sondern ein Lebensphänomen. Diese Anschauung hebt die Paradoxie auf, die darin liegt, daß ein und dieselbe Säure einerseits bei gesteigerter Leistung gebildet wird, andererseits beim Tode.«

Aus den wichtigen Untersuchungen von FLETCHER und HOPKINS[2] geht hervor, daß nicht nur höhere Wärmegrade und Gifte der verschiedensten Art, sondern auch mechanische Läsionen eine rapide Milchsäurebildung im Muskel auslösen. Werden daher Muskeln ohne Anwendung besonderer Vorsichten abpräpariert und zerkleinert, so erhält man ein nichts weniger als zutreffendes Bild des Milchsäuregehaltes des intakten Muskels; alle Angaben älterer Autoren über diesen Gegenstand

---

[1] O. v. FÜRTH, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 2, S. 594ff. — Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Ergebn. d. Physiol. (Asher-Spiro) 1919, Bd. 17, S. 384—406. Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1924, Bd. 4, S. 303—317.

[2] W. M. FLETCHER und F. G. HOPKINS, Journ. of Physiol. 1907, Vol. 25, p. 247. — Dieselben, ebenda 1911, Vol. 43, p. 281.

erscheinen als durchaus irrig. Nur bei Anwendung ganz besonderer Kautelen (wie Einschränkung der mechanischen Läsionen auf ein Minimum, Kühlung mit flüssiger Luft, Extraktion mit eiskaltem Alkohol u. dgl.) gelingt es, die Milchsäurebildung während der Manipulation auf ein Minimum einzuschränken. Unter Umständen fanden sich so in ruhenden, frischen Froschmuskeln nur 0,015 % Milchsäure.

So wurde z. B. aus frischen Froschmuskeln erhalten:

sogleich	nach 5	21	47	57	67	77 Stunden
0,03	0,06	0,12	0,23	0,27	0,48	0,48 % Zinklaktat,

dagegen bereits nach 1 Stunde bei 45° 0,52 %, oder nach 4stündiger Einwirkung von Chloroformdämpfen 0,44 %.

Aus frischen Kaninchenmuskeln, die sogleich mit eiskaltem Alkohol verrieben worden waren, ergab sich 0,17 % Zinklaktat; aus anderen Proben nach mehrstündigem Verweilen im Brutofen oder in chloroformhaltiger Ringerlösung dagegen 0,54—0,67 %.

Säurebildungsmaximum.

Nach RANKE[1]) soll jeder Muskel eines bestimmten Individuums ein unveränderliches Säurebildungsmaximum besitzen, in dem Sinne, daß die Gesamtmenge gebildeter Säure fur einen bestimmten Muskel dieselbe ist, gleichgültig ob die Säuerung rascher bei höherer oder langsamer bei niederer Temperatur erfolgt. Auch wird das Säurebildungsmaximum durch vorangegangene Ermüdung nicht beeinflußt (FLETCHER und HOPKINS[2])) Die Mehrzahl der in der Literatur vorliegenden Werte fur das Saurebildungsmaximum liegen bei 0,3—0,6 %

Nach FLETCHER soll eine 3stündige Erwärmung eines Muskels auf 40° ein geeignetes Mittel sein, um die gesamte Milchsäuremenge, welche in einem Muskel zur Entwicklung gelangen kann, auch tatsächlich zum Vorscheine zu bringen. Ich habe dagegen die Milchsäurebildung in menschlicher Muskulatur bei Autolyse in phys. Kochsalzlosung unter Zusatz von Toluol und Chloroform im Brutofen tagelang fortschreiten gesehen So fand ich[3]) in der Muskulatur eines jugendlichen Selbstmörders nach 2, 4, 9, 12, 19 Tagen 0,32, 0,44, 0,42, 0,42, 0,43 % Milchsäure[4])

Gesteigerte Michsäurebildung in alkalischen Medien und in Puffeigemischen.

Auf Grund seiner unter G. EMBDENS Leitung ausgeführten Untersuchungen hat sich K. KONDO[5]) dahin ausgesprochen, daß Säurezusatz zum Muskelpreßsafte die Milchsäurebildung vollkommen hemmt, Zusatz von Natriumbikarbonat sie dagegen begünstigt, derart, daß die Milchsäurebildung bei unzureichendem Gehalte des Preßsaftes an Alkali durch Selbststeuerung infolge Eintrittes einer bestimmten H-Ionenkonzentration zum Stillstande gelange.

LAQUER[6]) hat gefunden, daß die bei der Wärmestarre gebildete Milchsäuremenge durch Alkalizusatz erheblich gesteigert wird. So fand sich in Froschmuskeln nach 2stündigem Erwärmen auf 45°.

---

[1]) RANKE, Tetanus Leipzig 1865.

[2]) W. M FLETCHER und F. G HOPKINS, a a. O.

[3]) O v FURTH, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd 69, S 209

[4]) Bei lang dauernder Autolyse kann auch eine Milchsäure-Zerstörung vor sich gehen Vgl. die Literatur O v. FÜRTH und F. LIEBEN, Biochem Zeitschr. 1922, Bd. 128, S 163—164 — C N H LONG und seine Mitarbeiter (Proc Roy. Soc London B 1925, Vol 99, p. 8, 21, 26) fanden bei der Totenstarre bei 37° im Herzen bis 0,23 %, im Skelettmuskeln bis 0,52 % Milchsaure, in Phosphatpuffern bei Gegenwart von Koffein im Herzen bis 0,32 %, im Skelettmuskel bis 0,60 %. Der mittlere Glykogengehalt war im ersten Falle viel niedriger (0,14 %) als in letzterem Falle (0,55 %). Dagegen hat das Herz mehr »Zwischenkohlehydrate« (s u) enthalten.

[5]) K KONDO, Biochem Zeitschr 1912, Bd 45, S. 79.

[6]) F LAQUER, Zeitschr. physiol. Chem. 1914, Bd. 93, S. 66, 68.

in physiologischer Kochsalzlösung	in 2%iger $NaHCO_3$-Lösung
0,369—0,446%	0,565—0,662%
0,338—0,428%	0,659—0,803%

O. MEYERHOF[1]) hat festgestellt, daß das Milchsäuremaximum der zerschnittenen Muskulatur tatsächlich in erster Linie durch die Selbsthemmung des Vorganges infolge zunehmender Säuerung bedingt ist. Wird diese durch Suspendierung in Pufferlösungen vermieden, so wird ein höheres Maximum erzielt. Suspendiert man die zerkleinerten Froschmuskeln in zweibasischer Phosphatlösung ohne irgendwelche Zusätze unter H_2-Durchleitung (es kam meist eine 2,4%ige Na_2HPO_4-Lösung zur Anwendung, $\Delta = -0,44°$, also isotonisch für Froschmuskeln), so wurde bei mittlerer Temperatur ausnahmslos die ganze vorhandene Glykogenmenge in Milchsäure überführt, und von den niederen Kohlehydraten noch weitere 0,05—0,15% Milchsäure, bis der Prozeß zum Stillstande gelangt. Es wurden so Milchsäurewerte von 0,8—1,2% erzielt. Das Phosphat kann durch keine andere Pufferlösung von gleicher osmotischer Konzentration und H-Zahl ersetzt werden. In phosphatfreien Medien scheint der Stillstand der Milchsäurebildung durch Auslaugung des in den Muskelfasern vorhandenen Phosphates hervorgerufen zu werden. Wird, ehe die ganzen transformierbaren Kohlehydrate verbraucht sind, Zucker zugesetzt, so wird dieser in Milchsäure umgewandelt. Auf diesem Wege können bis zu 0,6% Säure gebildet werden. Am meisten erhält man aus Glykogen, weniger aus Hexosen.

MEYERHOF[2]) spricht sich neuerdings dahin aus, daß die Milchsäurebildung überhaupt nur in Gegenwart anorganischer Phosphate auftrete, wie sie sich in dem intakten Muskel vorfinden. »Dieser Befund spricht zugunsten der von EMBDEN und seinen Mitarbeitern vertretenen Hypothese, daß als intermediäres Kohlehydrat bei der Milchsäurebildung Hexosephosphorsäure auftritt«.

Zu ähnlichen sehr interessanten Resultaten ist FRITZ LAQUER[3]) in EMBDENS Laboratorium gelangt. Es hat sich herausgestellt, daß die Milchsäurebildung im zerkleinerten Froschmuskel bei 45° ein sehr schnell ablaufender Prozeß ist, der meist im wesentlichen schon nach 1/2 Stunde abgeschlossen ist. Um aber das Maximum der Säurebildung zu erreichen, die im Froschmuskel innerhalb 2—3 Stunden bei 30—45° auftritt, wurde als Suspensionsflüssigkeit eine sekundäre Phosphatlösung benutzt, die 1,4% H_3PO_4 enthielt. Es wurden vielfach Milchsäurewerte von 0,8—1,4% bei Versuchen ohne Kohlehydratzusatz erzielt, noch höhere Werte (1,7%) mit Kohlehydratzusatz. Die Höhe des Säurebildungsmaximums ist vom Kohlehydratbestande abhängig. Das Glykogen allein bildet keinen zuverlässigen Maßstab. Denn es wurde zuweilen eine Milchsäurebildung beobachtet, die einem Mehrfachen des vorhandenen Glykogens entsprach. Ein Teil der Milchsäure entstammt fraglos dem später zu erörternden »Laktazidogen«. Doch reicht mitunter auch die Summe Glykogen + Laktazidogen nicht aus, um den ganzen Betrag der entstandenen Milchsäure zu decken. Es scheint, daß es im Muskel noch eine andere Kohlenhydratform gibt (»Zwischenkohlenhydrate«), welche der Umwandlung in Milchsäure zu unterliegen vermag.

---

1) O. MEYERHOF, Pflügers Arch 1921, Bd. 188, S. 119—130, 158—159.
2) O. MEYERHOF, Klin Wochenschr. 1922, Nr. 5.
3) F. LAQUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 116.

Einfluß des Sauerstoffes auf die postmortale Milchsäurebildung

Höchst interessant ist der Einfluß, welchen die Gegenwart einer Sauerstoffatmosphäre auf die postmortale Milchsäurebildung ausübt FLETCHER und HOPKINS haben beobachtet, daß die Milchsäure bei reichlicher Zufuhr von Sauerstoff aus dem Muskel verschwindet, um bei Sauerstoffabschluß neuerlich zum Vorscheine zu kommen, und zwar kann dieses Verschwinden der Milchsäure bei Sauerstoffzufuhr und ihr neuerliches Auftreten bei Sauerstoffabschluß merkwürdigerweise mehrmals hintereinander wiederholt werden, ohne daß sich das schließlich erhaltene Säurebildungsmaximum ändert. Dieser Effekt wird durch grobe mechanische Mißhandlungen sicherlich beeinträchtigt. Immerhin ist er nach O MEYERHOF auch in zerschnittenen Froschmuskeln nachweisbar. Werden diese in einer Phosphatpuffermischung (s. o.) einerseits mit Wasserstoff, andererseits mit Sauerstoff geschuttelt, so ergibt die Differenz der Analysenwerte der Parallelproben die Menge der unter dem Einflusse des O_2 verschwundenen Milchsäure. Die gleichzeitige Bestimmung des O_2-Verbrauches lehrt, daß die Menge derselben etwa 4mal so groß ist, wie die Menge der verbrannten Milchsäure· $q = \frac{\text{Moleküle verschwundener Milchsäure}}{\text{Moleküle verbrannter Milchsäure}}$ = etwa 4 (gefunden in 7 Versuchen 4, 3,2, 5,0, 4,0, 3,8, 4,3, 4,8, Mittel 4,3) Eine Deutung dieses Verhaltens, das sich genau in demselben Ausmaße auch im intakten Muskel vorfindet, kann erst erfolgen, wenn von den energetischen Vorgängen im Muskel die Rede sein wird.

Nach neueren Untersuchungen aus dem Laboratorium von HOPKINS[1]) verliert ein Froschmuskel in Sauerstoff bei 0° nach einigen Wochen seine Erregbarkeit, ohne in Starre zu verfallen Der Milchsäuregehalt bleibt niedrig, steigt jedoch in Luft bei 40° oder in Chloroformdämpfen sogleich zum Maximum an.

Milchsäurebildung bei der Muskelarbeit.

Ausgehend von einer Beobachtung von BERZELIUS über Milchsäureanhäufung in den Muskeln gehetzten Wildes hat E. DU BOIS-REYMOND gefunden, daß die neutrale oder schwach alkalische Reaktion des ruhenden Muskels bei seiner Tätigkeit einer sauren Reaktion Platz macht.

Diese Tatsache läßt sich nach DRESER sehr schön veranschaulichen, wenn man Fröschen eine Säurefuchsinlösung in passender Konzentration injiziert. Während die ruhenden Muskeln nicht oder kaum gefärbt erscheinen, macht sich, sobald ein Schenkel nach Aufhebung der Zirkulation gereizt wird, die eingetretene Aziditätszunahme durch eine lebhafte Rötung der gereizten Muskulatur bemerkbar.

Älteren Befunden gegenüber, welche eine Zunahme der Milchsäure im Warmblütermuskel beim Tetanus bei erhaltener Zirkulation vermißt hatten, stehen die von MARCUSE und WERTHER unter RÖHMANNS Leitung am Froschmuskel erhaltenen positiven Befunde (ruhende Muskeln 0,038—0,141 %, ermüdete Muskeln 0,095—0,208 % Milchsäure). Nach GOTTSCHLICH können bereits »subminimale« Reizungen des Froschmuskels, welche noch keine sichtbaren Muskelkontraktionen erzeugen, eine merkliche Säuerung des Muskels bewirken.

---

[1]) F. G. HOPKINS, Bull. John Hopkins Hosp. 1921, Vol. 32, p. 359.

Die negativen Befunde waren wohl durch eine Ausschwemmung der im Muskel gebildeten Milchsäure durch das zirkulierende Blut oder möglicherweise auch durch eine Zerstörung der Säure im lebenden Gewebe verursacht. So fand P. SPIRO in dem tetanisierten Tieren entnommenen Blute, v. FREY im Blute nach künstlicher Durchströmung tetanisierter Hundeextremitäten, ZILLESSEN in dem nach längerer Stauung aus einem Muskelgebiete entnommenen Blute erhebliche Milchsäuremengen J. MÜLLER, der isolierte Katzenherzen nach LANGENDORFFS Methode mittels Durchströmung mit zuckerhaltiger Ringerschen Flussigkeit uberlebend erhalten hatte, konnte in dieser Milchsäure nachweisen; WERTHER sah im Harne von Strychninfröschen, COLASANTI und MOSCATELLI im Harne von Menschen nach angestrengten Märschen Milchsäure auftreten. Nach CONNSTEIN wird die Blutalkaleszenz durch Muskelarbeit herabgesetzt; es kann bei Pflanzenfressern die Alkaleszenzabnahme nach übermäßigen Anstrengungen soweit gehen, daß schließlich der Tod infolge von Säurevergiftung eintritt.

Die Gesamtheit der vorliegenden Beobachtungen läßt die Annahme einer Milchsäurebildung bei der Muskeltatigkeit als erwiesen erscheinen.

Eine neuere bei STARLING[1]) am lebenden Herzen (Herzlungenpräparat) ausgeführte Untersuchung hat eine vermehrte Milchsäurebildung bei O_2-Mangel, Chloroformvergiftung und bei Verhinderung des Herzschlages durch Vagusreizung ergeben, eine Verminderung dagegen, wenn der Herzschlag durch Adrenalin oder durch Zusatz von Aminosäuren zum kreisenden Blute beschleunigt, oder wenn die Herzarbeit durch Änderung des Blutdrucks gesteigert wurde.

In welchem Ausmaße vollzieht sich die Milchsäurebildung bei der Ermudung des Muskels? Vermag der Muskel bei angestrengter Tätigkeit die ganze Säuremenge zu entwickeln, welche seinem Säurebildungsmaximum beim Absterben entspricht, oder nur einen Bruchteil dieser Säuremenge?

FLETCHER und HOPKINS haben diese Frage dahin beantwortet, daß bei direkter Reizung des Froschmuskels nicht mehr als etwa die Hälfte jener Säuremenge entsteht, welche bei der Warmestarre auftritt. So fanden sich in 5 Serien von Froschmuskeln, die bei 45° wärmestarr geworden waren, 0,51, 0,50, 0,51, 0,52, 0,51 % Zinklaktat, in ermudeten Froschmuskeln (Mittel von 16 Serien), dagegen nur 0,216 %.

In sehr guter Übereinstimmung damit hat LAQUER in Froschmuskeln nach Ermüdung 0,143—0,193 % Milchsäure gefunden, nach 2stundigem Erwärmen auf 45° in physiol. NaCl-Lösung dagegen 0,338—0,446 % Milchsäure.

O. MEYERHOF[2]) fand bei Fröschen ein tetanisches Maximum von 0,16—0,24 %. Wird dagegen der Muskel, statt tetanisch, mit Einzelreizen bis zur Erschöpfung gereizt, so liegt das Maximum bedeutend höher (0,23—0,40 %). Die Chloroformstarre lieferte Werte von 0,35—0,40 %.

Eine andere Frage ist die, ob die Milchsäureneubildung bei der Muskelarbeit tatsächlich eine Säuerung im streng physikalisch-chemischen Sinne, d. h. eine Steigerung der Wasserstoffzahl im Muskel herbeiführt. Es ist mit Recht hervorgehoben worden, daß die im Muskel sich bildende Milchsäure, insoweit sie nicht sofort zu Kohlensäure verbrannt oder in eine Vorstufe rückverwandelt wird, etwa durch Alkalien des

---

1) KWASIJI TSUJI, Journ of Physiol 1916, Vol 50, p. 312.

2) O. MEYERHOF, Pflügers Arch. 1920, Bd 182, S. 282.

Blutes und des Gewebes sowie durch die basischen Gruppen der Proteine neutralisiert werden könnte. Auch geht aus den Untersuchungen von L. HENDERSON u. a zur Genüge hervor, daß die Mischungen von Phosphaten und Karbonaten im Blute und in den Geweben »Puffermischungen« darstellen, die derart beschaffen sind, daß die Aufrechterhaltung der Neutralität im streng physikalisch-chemischen Sinne selbst gegenüber dem Neuauftreten erheblicher Säuremengen gewährleistet erscheint.

So haben denn auch tatsächlich zahlreiche sorgfältige Messungen im Muskel, die mit Hilfe der Gaskettenmethode ausgeführt worden sind (GALEOTTI, ROAF, PECHSTEIN, GOLDBERGER), ergeben, daß die Zunahme des H-Ionengehaltes im Muskel bei der Arbeit nur geringfügig und zum großen Teil durch Kohlensäureproduktion bedingt ist.

In neuerer Zeit haben H SCHADE, P NEUKIRCH und A HALPERT[1]) eine intravitale Messung der Muskelazidität versucht Dabei wurde in das lebende Gewebe eine Glasspitze geschoben, in der sich eine Elektrode in einer CO_2-Atmosphäre befand p_H betrug im Blute 7,4—7,3, im ruhenden Muskel 7,3, im Muskel nach intensiver Tätigkeit 6,6—6,7, 3 Stunden später 7,1 GALEOTTI[2]) allerdings fand mit Hilfe des Gaskettenverfahrens die h im Muskel bei effektiver Arbeit 6½mal so groß wie in der Ruhe, geringer bei isometrischen Zuckungen und noch geringer bei isotonischem Tetanus RITCHIE[3]) fand selbst nach langdauerndem Tetanus nur eine fast zu vernachlässigende h-Zunahme im Innern des Muskels Nach E. Q. ADAMS[4]) liegt die Reaktion innerhalb der lebenden Muskelfaser zwischen p_H 7,29—6,99 Eine saure Plasmareaktion von $p_H = 6{,}92$ vernichtet bereits die Erregbarkeit des Muskels Es deckt sich dies mit einer Beobachtung von VAN SLYKE, derzufolge die maximale Säurekonzentration während des Lebens $p_H = 6{,}95$ ist.

Ich habe seinerzeit mit allem Nachdrucke hervorgehoben, daß es ein fundamentaler Irrtum ist, der immer wieder geltend gemacht wird, die später zu erörternde Säurequellungstheorie der Muskelkontraktion stehe und falle mit dem Nachweise des Auftretens erheblicher Mengen freier Milchsäure bei der Muskeltätigkeit. Tatsächlich verfügt der Organismus über ausreichende Mittel, um die annähernde Neutralität innerhalb des lebenden Protoplasmas stets und überall zu wahren. Nur muß man sich darüber im klaren sein, daß sich an diesem Neutralisationsvorgange sicherlich gleichzeitig mit den Alkalikarbonaten und -phosphaten auch die Amino- und Iminogruppen der Proteine in hervorragendem Maße beteiligen. Mit einer derartigen Säurebeladung der Proteine wird aber auch eine gesteigerte Hydratation derselben Hand in Hand gehen. Es war schon älteren Autoren aufgefallen, daß die Muskeleiweißkörper anderen Eiweißkörpern gegenüber durch die Leichtigkeit ausgezeichnet sind, mit der sie sich in Acidalbumin (Syntonin) umwandeln. Man wird diese Eigenschaft der Muskelproteine heute so deuten müssen, daß die Moleküle derselben durch eine besondere Neigung ausgezeichnet sind, durch Hydratation in den ionisierten Zustand überzugehen.

Die Milchsäurebildung bei Muskeltätigkeit geht auch nach Pankreasexstirpation nicht verloren. Sie erfolgt also unabhängig vom Pankreashormon[5]).

---

[1]) H. SCHADE, P. NEUKIRCH und A HALPERT, Zeitschr f. exp. Med. 1921, Bd 24, S 11.
[2]) G GALEOTTI, Arch. Ital. Biol. 1920, Bd. 70, S. 115.
[3]) RITCHIE, Journ. of Physiol. 1922, Vol 56, p 53.
[4]) ELLIOT Q. ADAMS, Journ. of physical. Chem. 1922, Vol. 26, p. 639. Chem. Zentralbl 1923, I, S. 616
[5]) WABER, BRIGGS, DOISY (St. Louis). Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 66, p. 655.

Nach EMBDEN und seinen Mitarbeitern[1]) hört unter gewissen Versuchsbedingungen die Milchsäurebildung keineswegs unmittelbar nach Schluß der Reizung auf; es erscheint ihnen zweifelhaft, ob man die Milchsäurebildung ausschließlich in die Kondraktionszeit verlegen dürfe. Vielfach wurde eine nachträgliche Bildung von Milchsäure beobachtet. Demgegenüber stellt aber MEYERHOF[2]) folgendes fest: Es besteht durchwegs ein Parallelismus zwischen Milchsäurebildung und Spannungsleistung. Wenn man den Muskel vom Nerven aus einige Sekunden lang tetanisch mit maximalen Strömen reizt, so fällt stets die Milchsäurebildung vollständig in die Reizperiode hinein. Wird aber der Muskel mit starken Strömen direkt gereizt, so tritt stets eine starke Nachbildung von Milchsäure ein. Diese unphysiologische Extramilchsäure könne aber nicht als Beweis für ihre normale Rolle gelten. — Die Säuerung des ermüdeten und des starren Muskels wird ausschließlich durch Milchsäure herbeigeführt.

Laktazidogen[3]).

Die Lehre HOPPE-SEYLERS, derzufolge die Milchsäurebildung aus Kohlehydraten im anaeroben Stoffwechsel als eine allgemeine Funktion jedes lebenden Protoplasmas zu gelten habe, ist vielfach bekämpft worden; doch hat es ihr unter den Physiologen niemals an Anhängern gefehlt.

Nun hat GUSTAV EMBDEN[4]) gezeigt, daß die Milchsäure auf Kosten einer Vorstufe, des Laktazidogens, entsteht.

Neuere (allerdings nicht ohne Widerspruch gebliebene) Forschungen von LEBEDEW, HARDEN und YOUNG, EULER u. a. schienen darauf hinzudeuten, daß der in Hefegärungsgemischen enthaltenen Phosphorsäure eine wichtige Rolle bei dem Gärungsvorgange zufällt, insofern sich diese mit Zucker zu einem Ester (Hexosediphosphorsäure) paart und erst dieser seinerseits der fermentativen Spaltung unterliegt. (Näheres Vorl. 61.)

Auf Grund seiner gemeinsam mit seinen Mitarbeitern ausgeführten Beobachtungen ist EMBDEN zu der Annahme gelangt, daß auch im Muskel die Milchsäure aus einer Hexosediphosphorsäure ihren Ursprung nimmt, und daß dieses »Laktazidogen«, das mit besonderer Leichtigkeit Milchsäure bildet, gerade bei der raschen Muskelkontraktion eine wesentliche Rolle spielt. Unter gewissen Versuchsbedingungen (allerdings durchaus nicht immer) wurde das Auftreten äquimolekularer Mengen Milchsäure und Phosphorsäure beobachtet.

»Wenn in der rasch sich kontrahierenden Muskulatur ein synthetisches Zwischenprodukt des Kohlenhydratabbaues abgelagert ist, um im gegebenen Augenblick, d. h. auf einen erfolgenden Reiz hin unter Milchsäure- und Phosphorsäurebildung zu zerfallen, so darf man vielleicht die Ablagerung von Laktazidogen mit dem Spannen eines Gewehrhahns vergleichen, seinen Zerfall unter Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure mit dem Abdrücken des Gewehrhahnes. Im lebenden Muskel hält allem Anscheine

---

[1]) G. EMBDEN mit JOST, Deutsche med. Wochenschr. 1925, S. 563 — mit HENTSCHEL, ALTMANN, HIRSCH-KAUFMANN, LEHNERTZ, DEUTICKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 151.

[2]) O. MEYERHOF und K. LOHMANN, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 790. — Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 168, S. 128.

[3]) Eine neue, sehr ausführliche und wertvolle Darstellung des ganzen Laktazidogenproblemes, sowie eine kritische Erörterung der Literatur findet sich bei G. EMBDEN, Bethe-Bergmann-Embdens Handb. d. Physiol. 1925, Bd. 9 I, S. 371—442.

[4]) G. EMBDEN gemeinsam mit GRIESBACH, SCHMITZ, COHN, MEYER, HAGEMANN, LAQUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 93, S. 1—144.

nach die assimilatorische Vereinigung von Hexose und Phosphorsäure dem dissimilatorischen Zerfall von Laktazidogen die Wage, so daß auch die bei intensiver Tätigkeit eintretende Milchsäurebildung nicht von einer Phosphorsäurebildung begleitet ist. Erst wenn die assimilatorischen Vorgänge durch Wärmestarre, namentlich in Verbindung mit mechanischer Schädigung herabgesetzt werden, tritt die Phosphorsäurebildung hervor«[1]).

Abtrennung und Bestimmung des Laktazidogens.

Die Muskulatur wird unter Kühlung zerkleinert und 1 Stunde lang mit eisgekühlter 4%iger Salzsäure gerührt. Dabei wird das laktazidogenspaltende Ferment zerstört. Dann wird mit Sublimatlösung ausgefällt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert, sodann mit Baryt gefällt, der Niederschlag mit Schwefelsäure zerlegt, das Filtrat mit Bleiazetat gefällt, der neue Niederschlag mit Schwefelsäure zerlegt. Alle Prozeduren müssen unter strenger Kühlung ausgeführt werden. Die schließlich erhaltene Flüssigkeit wird durch Methylalkohol von Nukleinsäure befreit, bei niederer Temperatur im Vakuum eingeengt. Es gelingt schließlich daraus durch Phenylhydrazin und Natriumazetat ein prachtvoll kristallisiertes Osazon abzuscheiden (goldgelbe zugespitzte Blättchen, oft rosetten- und garbenartig angeordnet), das sich mit dem Phenylhydrazinsalze des Phenylosazons aus Hefehexosephosphorsäure identisch erwies[2]).

Das Prinzip der von EMBDEN angewandten Methode zur Laktazidogenbestimmung im Muskel ist folgendes[3]): »Sofort nach der unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln durchgeführten Gewinnung des Muskelbreies und nach 1—2stündigem Stehen des Muskelbreies bei 40° wurden Bestimmungen der anorganischen Phosphorsäure ausgeführt. Den Zuwachs an anorganischer Phosphorsäure während des 2stündigen Stehens, der im allgemeinen nur wenig größer ist als der nach 1stündigem Stehen erfolgende, sahen wir als Laktazidogenphosphorsäure an.«

Dieses Prinzip wurde des weiteren derart ausgestaltet, »daß die zu verarbeitenden Muskeln nach dem Tode des Tieres unter möglichst großer Beschleunigung auf einer eisgekühlten Glasplatte fein zerschnitten und analytisch gewogen wurden. Die Laktazidogenspaltungsvorgänge in dem einen Muskel (A) wurden so rasch wie möglich durch Zusatz gemessener Mengen gekühlter Salzsäure von 2% unterbrochen, während der entsprechende Muskel (B) der anderen Seite nach Zusatz von 2%iger Natriumbikarbonatlösung 2 Stunden auf 45° erwärmt wurde. Schon nach 1 Stunde ist aber die Bildung anorganischer Phosphorsäure beendet. In beiden Ansätzen wurde das Eiweiß nach dem Schenkschen Prinzipe mit Sublimat gefällt. Die Fällung blieb stets über Nacht stehen. In aliquoten, gemessenen Anteilen der am nächsten Morgen gewonnenen klaren Filtrate wurde das Quecksilber durch H_2S gefällt und nach Beseitigung des H_2S die anorganische H_3PO_4 bestimmt«[4]). (Für Bestimmung kleiner Phosphormengen hat EMBDEN[5]) ein Verfahren ausgearbeitet, das auf Fällung der Phosphorsäure als Strychnin-Phosphormolybdat beruht. Als Fällungsreagens dient eine Kombination von Strychninnitrat mit Molybdänsalpetersäure.)

Gegenwärtig stellt EMBDEN[6]) das Laktazidogen in der Weise her, daß er dasselbe mit den Kohlehydraten durch eine Kombination von Kupfersulfat und Kalkmilch fällt, den Niederschlag mit Schwefelsäure zerlegt. Die Hexosediphosphorsäure wird schließlich auf dem Umwege über das Bleisalz als Bruzinsalz isoliert.

---

[1]) G. EMBDEN, W. GRIESBACH und F. LAQUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, Bd. 93, S. 137.

[2]) G. EMBDEN und F. LAQUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1919, Bd. 93, S. 94; 1917, Bd. 98, S. 181; 1921, Bd. 113, S. 1.

[3]) G. EMBDEN, E. SCHMITZ und P. MEINKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113, S. 16.

[4]) AMELY CAMILLA WECHSELMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113, S. 147.

[5]) G. EMBDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113, S. 138.

[6]) G. EMBDEN und MARGARETE ZIMMERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 141, S. 225.

Muskelarbeit und Laktazidogengehalt

Bei der Muskelarbeit fanden EMBDEN und seine Mitarbeiter im allgemeinen eine starke Verminderung des Laktazidogens unter entsprechender Vermehrung der anorganischen Phosphorsäure Sie bezeichnen daher das Laktazidogen als Tätigkeitssubstanz des Muskels.

Allerdings ist dieser Zusammenhang keineswegs eindeutig in dem Sinne einer unbedingten Proportionalität zwischen Milchsäure- und Phosphorsäurebildung. EMBDENS Deutung ist folgende: »Ob es nach einer bestimmten Muskelarbeit zu einer erkennbaren Laktazidogenabspaltung kommt, wird davon abhängen, ob der während der Tätigkeit erfolgende dissimilatorische Prozeß der Laktazidogenabspaltung den assimilatorischen der Laktazidogenregeneration überwiegt oder nicht Es kann uns daher nicht wundernehmen wenn es z. B. bei der Tetanisierung isolierter Froschmuskeln zu Milchsäurebildung ohne gleichzeitige Phosphorsäurebildung kommt. Wir nehmen an, daß auch unter diesen Umständen der charakteristische Zerfall des Laktazidogens in Milchsäure und Phosphorsäure eintritt. Aber während die Milchsäure, die im isolierten Muskel nicht genügend rasch beseitigt werden kann, sich anhäuft, wird die auftretende freie Phosphorsäure in demselben Maße, in dem sie sich bildet, durch Synthese mit neuem Kohlehydrat zu Laktazidogen regeneriert.«

Die Berechtigung der Anschauungen EMBDENS, denen sich im wesentlichen auch O. MEYERHOF[1]) angeschlossen hat, findet in weiteren Versuchen von EMBDEN und LAWACZEK[2]) eine wichtige Stütze. Auch in isolierten, bis zur Erschöpfung gereizten Froschmuskeln (s o) kann man (neben der Milchsäure) die Neubildung von Phosphorsäure beobachten, wenn man den Muskel im Augenblicke der Kontraktion plötzlich in flüssige Luft versenkt, wobei er im kontrahierten Zustande gefriert. »Jedenfalls wird durch die vorliegenden Untersuchungen bewiesen, daß es bei der Kontraktion des isolierten Froschmuskels nicht nur zur Bildung von Milchsäure kommt, sondern auch zum Freiwerden anorganischer Phosphorsäure und daß die abgespaltene Phosphorsäure sehr rasch nach der Kontraktion, ja allem Anscheine nach schon während des Fortbestehens des Kontraktionszustandes wieder in Laktazidogen übergeführt wird.«

G. EMBDEN[3]) hat die Meinung geäußert, die Phosphorsäure scheine für den raschen Zuckungsvorgang, die Milchsäure für die Erhaltung des Verkürzungszustandes von Bedeutung zu sein Die gebildete Phosphorsäure könne noch während des Tetanus in Hexosediphosphorsäure zurück verwandelt werden. Bei der Erholung in einer Sauerstoffatmosphäre nimmt die Menge der anorganischen Phosphorsäure ab und ist nach 2 Stunden wieder auf das normale Niveau abgesunken. Bei der Erholung in Wasserstoff dauert die Laktazidogenbildung länger, erfolgt aber auch in diesem Falle unter Abnahme der anorganischen Phosphorsäure

Unter Umständen könnte, so führt EMBDEN weiterhin aus, die Spaltung des Laktazidogens nicht zur Bildung von Phosphorsäure + Milchsäure führen, sondern zur Bildung von Phosphorsäure + Kohlehydrat. Unter Umständen aber könnte sich die Hexosediphosphorsäure auch in Phosphorsäure + Hexosemonophosphorsäure spalten.

---

1) O MEYERHOF, Die Naturwiss. 1920, Bd 8. S 696.
2) G. EMBDEN und H LAWACZEK, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd 127, S 181.
3) G. EMBDEN, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 1393.

Im Einklange mit obigen Anschauungen über die Bedeutung der Phosphorsäure steht die Beobachtung, daß Arbeitsleistung bei gleichbleibender Ernährung zu vermehrter Phosphorsäureausscheidung im Harne Anlaß gibt[1]) und daß andererseits Phosphatzufuhr die Leistungsfähigkeit des Muskels zu steigern vermag[2]). Muß doch die Muskelerholung an eine Regeneration des Laktazidogen geknüpft sein.

Es sind in dieser Hinsicht zahlreiche Versuche ausgeführt worden, und zwar nicht nur bei Einzelpersonen, sondern auch in großem Stile, bei 1500—1600 Arbeitern eines Bergwerks und bei ganzen Truppenteilen. Ein Teil der Versuche war entschieden positiv, insofern die Versuchspersonen nach Phosphateinnahme weniger ermüdet waren, weniger schwitzten und sich in gehobener Stimmung befanden Wieviel davon auf Muskel-, wieviel auf Nervenwirkung zu beziehen sei, ist schwer zu entscheiden. »Öfters konnten bei solchen Versuchen die Phosphatmannschaften ohne weiteres an ihrer größeren Frische erkannt werden. Besonders fiel es gelegentlich auf, daß zu einer Zeit, wo die Kontrollmannschaften stark gerötete Gesichter hatten und stark schwitzten, so daß sie die Helme und Mützen abgenommen hatten, die Phosphatmannschaften kaum irgendein Zeichen von Ermüdung aufwiesen. . . . Öfters waren die Kontrollmannschaften schon ganz verstimmt, wenn die Phosphatmannschaften sich noch lebhaft unterhielten und fröhlich sangen.«

In guter Übereinstimmung mit obigen Beobachtungen stehen die Angaben von H. STAUB[3]) aus KARL SPIROS Laboratorium, denen zufolge das durch Adrenalin, Digitalis und verwandte Gifte geschädigte Froschherz sich bei Durchspülung mit Dinatriumphosphat-Lösung erholt Auch bei herzkranken Menschen wurden günstige Wirkungen durch intravenöse Injektion derartiger Lösungen erzielt.

Ferner hat TRUDE NEUGARTEN in BETHES Laboratorium eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit des ausgeschnittenen Froschsartorius in neutralen und alkalischen Phosphatgemischen beobachtet, ohne allerdings die Spezifizität der Phosphorsäurewirkung anderen Anionen gegenüber zunächst für bewiesen zu halten. Dagegen lehnen neue Untersuchungen aus MEYERHOFS Laboratorium einen spezifisch günstigen Einfluß der Phosphate in bezug auf den ermüdeten Froschmuskel ab[4]).

Nach HERXHEIMERS[5]) Beobachtungen an der preußischen Polizeischule für Leibesübungen in Spandau bewirken tägliche Gaben von NaH_2PO_4 einen erheblichen Stoffansatz und eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Erhöhte muskuläre Leistungsfähigkeit wurde nach Phosphatzufuhr auch bei Pferden bemerkt, insbesondere zur Zeit der Haferknappheit während des Krieges, wobei zu beachten ist, daß Hafer viel phosphorsaure Salze enthält.

Es wird noch später ausgeführt werden, daß der arbeitende Frosch-

---

1) G. EMBDEN und E GRAFE, Biochem Zeitschr 1921, Bd. 127, S. 108.

2) Die »Rekresaltabletten« (von Albrecht in Bieberich) entsprechen einem Gramm NaH_2PO_4 (**Literatur:** SCHMITZ, Klin. Wochenschr. 1, Nr. 9. — K. v. NOORDEN, Ther. Halbmonatsh. 1921, 3/4. — GRIESBACH, Med. Klinik, 1923, Nr. 17).

3) H STAUB, Biochem Zeitschr. 1922. Bd. 127, S. 225.

4) T. NEUGARTEN, Pflügers Arch. 1919, Bd. 175. — MATSUOKA, ebenda 1924, Bd 202, S. 573.

5) HERXHEIMER, Klin. Wochenschr. 1922, S. 480.

gastroknemius nach EMBDEN[1]) an die umgebende Ringerlösung weit mehr Phosphorsäure abgibt als der ruhende. Am meisten ist dies bei völliger Ermüdung der Fall. Es scheint dies auf einer vermehrten Durchlässigkeit der Muskelfibrillen für Phosphorsäure zu beruhen.

Man hat im Anschluß an Arbeitsleistungen eine Mehrausscheidung von Phosphorsäure beobachtet Es ist aber nicht ganz klargestellt, inwieweit es sich dabei um ein wirkliches Plus oder aber um eine Mehrausscheidung nach vorausgegangener Retention handelt[2]). Die gleichzeitig vorhandene Ammoniakausscheidung im Harne ist auf eine Milchsäure-Azidose bezogen worden[3]).

Auch ein schwedischer Beobachter hat gefunden, daß »Rekresal« in Gaben von 2 bis 6 Gramm die Leistungsfähigkeit steigert und auch bei psychisch-depressiven Zuständen günstige Wirkungen entfaltet. Größere Dosen verstärken die Darmperistaltik und stören den Schlaf[4]).

Abhängigkeit des Laktazidogengehaltes von verschiedenen physiologischen Faktoren.

Bei zahlreichen Versuchen des Embdenschen Laboratoriums ist die Gesamtphosphorsäure des Muskels in die Fraktionen der freien Laktazidogen- und Restphosphorsäure aufgeteilt worden.

Es seien hier noch einige Resultate EMBDENS und seiner Mitarbeiter kurz angeführt· Im Eisschranke gehaltene »Kaltefrösche« fanden sich ärmer an Laktazidogen als im Brutschranke bei 30° gehaltene »Warmfrösche«. Anscheinend ist diese Steigerung des Laktazidogengehaltes notwendig, um den trägen Kältefrosch in einen lebhaften »Warmfrosch« umzuwandeln Die Zunahme des Laktazidogengehaltes in der Warme ist mit einer Abnahme der organischen Restphosphorsäure verbunden, letztere wird als Reservesubstanz, das Laktazidogen als Betriebssubstanz« angesehen[5]) Die lebhaften Sommerfrösche enthalten etwa doppelt so viel Laktazidogen als die tragen Winterfrösche (der Glykogengehalt verhält sich umgekehrt). Der rasch arbeitende weiße Kaninchenbizeps enthalt etwa doppelt so viel Laktazidogenphosphorsaure als der langsam arbeitende rote Semitendinosus[6]) Bei der Arbeitsleistung war in der weißen (nicht aber in der roten Muskulatur des Kaninchens eine Abnahme des Laktazidogens und eine Zunahme der anorganischen Phosphorsäure bemerkbar[7]). Eine Laktazidogenabnahme trat auch bei der Phosphorvergiftung[8])[9]) und beim Fieber[10]) in Erscheinung In den langsam arbeitenden glatten Muskeln scheint das Laktazidogen ganz in den Hintergrund zu treten

Einige Tage nach einer Chloroformnarkose oder nach Blausäurevergiftung kommt es angeblich zu einer betrachtlichen Laktazidogenanhäufung im Muskel[11])

EMBDEN und seine Mitarbeiter haben weiterhin in einer langen Reihe von Veröffentlichungen[12]) den Einfluß verschiedenartiger Jonen auf das Lakta-

1) G EMBDEN und E. ADLER, Zeitschr f physiol Chem 1922, Bd 118, S 1. — H. VOGEL, ebenda — G EMBDEN, Tagung d deutsch physiol Ges Hamburg 1920 Ber. f. ges. Physiol 1920, Bd 2, S. 159. — A. KONSTANTINO, Arch. di Farm Bd. 18. 20, 24 — A. E RABBENO, Arch di Farm Bd 18, S. 97

2) C HARTMANN (Laboratorium von ROSEMANN, Münster), Pflügers Arch 1924, Bd 204, S 613.

3) HAVARD and REAY (Laboratorium von HALDANE und HOPKINS), Journ. of Physiol. 1926, Vol 61, p. 35.

4) E. ROHDE, Svenska Lakartidningen 1924, Vol. 21, p. 1145.—Ronas Ber. Bd. 31, S. 243.

5) E ADLER und L GUNZBURG, Zeitschr f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113.

6) G EMBDEN und E ADLER, Zeitschr. f. physiol Chem 1921, Bd. 113.

7) COHN, Zeitschr f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113

8) G EMBDEN und S. ISAAK, Zeitschr. f. physiol Chem. 1921, Bd 113.

9) E. ADLER und S ISAAK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 113.

10) A. ADAM, Zeitschr. f. physiol Chem. 1921, Bd 113

11) P SCHENK (Marburg), Pflügers Arch. 1924, Bd. 202

12) G EMBDEN, Naturwissensch 1923, Bd. 11, S. 985 — F. LAQUER, ebenda, S. 300. — G EMBDEN mit E LEHNARTZ. H. LANGE, CLARE HAYMANN. A. ABRAHAM, P. KAHN, M. E MAYER, H. J. DEUTICKE, C. EMMERICH, M KOHLERT, H. HENTSCHEL, Zeitschr. f physiol Chem 1924, Bd 134, 137, 141.

zidogen in den Muskeln festgestellt Es hat sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen jenen Anionen ergeben, welche einerseits die Laktazidogenspaltung begünstigen, andererseits aber sich befähigt zeigen, die Arbeitsfähigkeit eines durch Einlegen in eine Rohrzuckerlösung gelähmten (C SCHWARZ) oder eines ermüdeten Muskels wieder herzustellen; Rhodanid erwies sich am stärksten, Zitrat und Fluorid am schwächsten. Man sieht hier wie bei so vielen anderen physiologischen Vorgängen die bedeutsame Folge der »Hofmeisterschen Reihe« zum Vorscheine kommen. — Auch im Muskelpreßsafte läßt sich unter dem Einfluß von Kalzium- sowie von Fluor-Ionen eine Laktazidogensynthese nachweisen, die bei Gegenwart von Glykogen zu einem völligen Verschwinden anorganischen Phosphates führen kann[1]. Die in frischem Froschmuskelbrei durch Zusatz von Kalziumchlorid begünstigte Laktazidogensynthese wird durch Natriumchlorid, Natriumbromid und Magnesiumchlorid gehemmt. Im allgemeinen wird man sagen dürfen, daß eine erhöhte Hydratation der Zellkolloide ein vermehrter Abbau von Laktazidogen entspricht, der sich in einer Zunahme freier Phosphorsäure und Milchsäure kundgibt. Umgekehrt wird eine Dehydratation der Zellkolloide, etwa durch Kalksalze einen Aufbau von Laktazidogen zur Folge haben — Es sind das angesichts der engen Kuppelung von Kohlehydrat- und Phosphorsäure-Stoffwechsel sehr bedeutsame Dinge, und die Idee, daß eine Quellungsveränderung von Zellkolloiden beim Diabetes eine Rolle spielen könnte, hat manches für sich

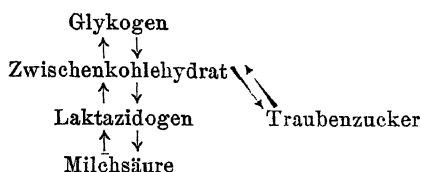
Übergang von Kohlenhydraten in Laktazidogen.

Nach F. LAQUER reicht die Summe von Laktazidogen und Glykogen nicht unter allen Umständen aus, um die auftretende Milchsäuremenge zu decken. Man muß daher auch noch andere unbekannte »Zwischenkohlenhydrate« als Quelle für die Milchsäurebildung in Betracht ziehen. Bei 45° sind im Froschmuskel zwar Glykogen, Stärke und Hexosephosphorsäure starke Milchsäurebildner, nicht aber Dextrose und Lävulose. (Bei 30° sind allerdings auch diese Milchsäurebildner.) »Die Tatsache, daß Traubenzucker und Fruchtzucker im Gegensatze zum Glykogen und Laktazidogen nur unter den günstigeren Bedingungen niederer Temperaturen von Muskelbrei zu Milchsäure abgebaut werden können, spricht dafür, daß Traubenzucker im Muskel nicht direkt, sondern erst nach Umwandlung in eine leichter angreifbare Form verwertet werden kann. — Die Fähigkeit des Muskels, den Traubenzucker in eine leichter verwertbare Form umzulagern, ist somit leicht zu schädigen. Ihr Verlust kann möglicherweise zur Erklärung der diabetischen Stoffwechselstörung herangezogen werden.« Zugesetztes Glykogen kann von Muskelbrei nur in Phosphat- (nicht aber in Bikarbonat-)Lösung zu Milchsäure abgebaut werden, was wiederum im Sinne der EMBDENschen Anschauungen gedeutet werden kann.

Zerkleinerte Muskeln von Winterfröschen, die durch wiederholtes Gefrieren geschädigt worden waren, vermögen noch aus Glykogen, nicht aber aus Traubenzucker Milchsäure zu bilden.

LAQUER gibt für den Übergang von Traubenzucker in Milchsäure nachstehendes Schema:

---

[1] Auch nach neuen Versuchen von S. ANDREWS (Biochemical Journal 1925, Vol. 19. p. 242) bringt der ruhende Muskel in Natriumfluoridlösung bei Zusatz von Glykogen fast die ganze anorganische Phosphorsäure zum Verschwinden Bei der Ermüdung ist die NaF-Wirkung stark vermindert. Nach FLORENCE BEATTIE und J. MILROY (Belfast. Journ. of Physiol. 1925, Vol 60, p. 379) vermag normaler Muskel 80—90% der vorhandenen Phosphate mit Glykogen zu synthesieren Auch zugesetztes Glykogen und hinzugefügte Phosphate konnten in die Synthese einbezogen werden. — In der Regel verwandelt sich gleichzeitig eine geringe Menge Glykogen in Milchsäure. Doch kann unter besonders günstigen Umständen Milchsäurebildung ganz verschwinden. — Unter der Einwirkung von Adrenalin erscheint die Veresterung herabgesetzt, die Milchsäurebildung vermehrt.

Es ist nach diesem Schema ohne weiteres verständlich, daß ein Schwund der Kohlehydratreserven des Muskels das postmortale Milchsäurebildungsvermögen des Muskels auf ein Minimum reduziert[1].

Nach EMBDEN[2] kann die Laktazidogensynthese im Muskelpreßsafte durch Zusatz von Glykogen (nicht aber von Glukose oder Maltose) derart gesteigert werden, daß die anorganische Phosphorsäure nahezu verschwindet

Nach weiteren Untersuchungen von F. LAQUER und P. MEYER[3] hat sich im quergestreiften Muskel das Glykogen als der stärkste Milchsäurebildner erwiesen Dann folgen Lävulose, Dextrose, Mannose, während sich Galaktose, Rohr- und Malzzucker sowie Inulin als unwirksam erwiesen haben.

Aus weiteren Untersuchungen[4] scheint hervorzugehen, daß es fur die Milchsäurebildung aus Traubenzucker nicht gleichgültig sei, in welcher Modifikation dieser in Reaktion trete. Wird reine Glukose frisch in Wasser gelöst, so entsteht die stark drehende α-Glukose[5] (α_D etwa 110°). Beim Umkristallisieren aus Pyridin wird leicht die schwach drehende β-Glukose erhalten (α_D etwa 20°). Die Milchsäurebildung in Froschmuskelbrei wird durch α-Glukose starker gefordert als durch β-Glukose Eine gewöhnliche Traubenzuckerlösung (α-β-Glukose) steht in der Mitte

Zahlreiche andere Untersuchungen haben ferner dargetan, daß Organbrei unter Umständen Hexosediphosphorsäure zu spalten vermag Die Fähigkeit des lebenden Organismus, diese Spaltung zu vollziehen, geht aus EULERS Arbeiten sowie aus meinen gemeinsam mit J MARIAN[6]) ausgeführten Versuchen hervor. EULER zieht weitgehende Analogien in bezug auf Laktazidogenbildung und -spaltung im Muskel und in der Hefe. Nach MEYERHOF besteht ein naher Zusammenhang zwischen der »Co-Zymase« der Hefe und des Muskels. Nach einer von EULER[7] aufgestellten

---

[1] Auch das verminderte Milchsäurebildungsvermögen der Muskeln durch große Insulingaben getöteter Tiere ist vielleicht auf einen Schwund der Kohlehydratreserven infolge der dem Tode vorangegangenen Krämpfe zu deuten H BAUER (Münchener med. Wochenschr 1924, Bd 71, S. 541) fand die postmortale Zunahme der Milchsäure in Kaninchenmuskeln:

normal	0,16 bis 0,40 %,
beim Insulintode . .	0,08 %,
bei verhungerten Tieren	0,01 bis 0,02 %.

[2] G EMBDEN und CLARE HAYMANN, Zeitschr f physiol. Chem 1924, Bd. 137, S. 154.

[3] F. LAQUER, Zeitschr. f. physiol. Chem 1922, Bd 122, S 26. — F LAQUER und P. MEYER, ebenda 1923, Bd 124, S. 211.

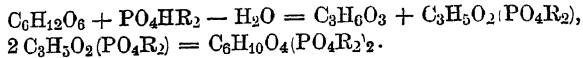
[4] F. LAQUER und K GRIEBEL, Zeitschr. f physiol. Chem 1924, Bd 138, S 148

[5] α-Glukose wird nach HAMBURGER (Biochem. Zeitschr. 1922, Bd 128, S. 185) von der künstlich durchströmten Niere besser zurückgehalten Sie wird nach WILLSTÄTTER wesentlich leichter vergoren (Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 123, S. 164).

[6] O. FÜRTH und J. MARIAN, Biochem Zeitschr. 1925, Bd. 167, S. 123; vgl. dort die Literatur über Hexosediphosphorsäurespaltung im Organismus

[7] H v. EULER und K. MYRBACK, Svensk. Kem Tidskrift Bd 36, S. 39. Chem. Zentralbl. 1924, Bd. 1, S. 1399 und 1925, Bd. 2, S. 928.

Arbeitshypothese soll sich der Übergang von Zucker in Hexosediphosphorsäure bei Gegenwart von Natriumphosphat auf dem Umwege über die Milchsäure vollziehen:

$$C_6H_{12}O_6 + PO_4HR_2 - H_2O = C_3H_6O_3 + C_3H_5O_2(PO_4R_2),$$
$$2\,C_3H_5O_2(PO_4R_2) = C_6H_{10}O_4(PO_4R_2)_2.$$

Einwirkung der Milchsäure auf die Muskelkolloide.

In bezug auf die Säurewirkung auf Eiweißstoffe möge es genügen, hier in aller Kürze zu bemerken, daß, insbesondere dank den Arbeiten Wolfgang Paulis und seiner Schuler, die Erkenntnisse in dieser Richtung sich wesentlich geklart haben. »Ionisches Eiweiß ist gegenuber dem neutralen«, sagt Pauli, »durch einen gewaltigen Anstieg der Quellung und Hydratation seiner Teilchen ausgezeichnet. Eine solche Hydratation der Teilchen erklärt uns die Unwirksamkeit dehydrierender Maßnahmen, also ... das Ausbleiben von Alkoholfällung und Hitzegerinnung, und ebenso die Vermehrung der Zähigkeit und die förmliche Aufquellung der Lösung im Osmometer, welche die Bildung geladener Proteinteilchen begleitet. ... Jede Rückbildung der Eiweißionen zu Neutralteilchen wird wiederum mit einer Dehydratation, also Abnahme der Reibung und des osmotischen Druckes und mit Wiederkoagulierbarkeit einhergehen.«

Eine derartige Dehydratation wird bereits durch Zugabe relativ kleiner Mengen von Salzen zu Säureeiweiß herbeigefuhrt. Wird z. B. salzfrei dialysiertes Rinderserum mit 0,01 n HCl aufgekocht, so bleibt sie klar. Fügt man 0,01 n Rhodankalium hinzu, so gesteht die Flussigkeit nach einiger Zeit zu einer Gallerte.

Für die Muskelphysiologie von fundamentaler Bedeutung war die Entdeckung Karl Spiros (1904), derzufolge die Quellung von Gallerten durch die Gegenwart minimaler Sauremengen eine gewaltige Steigerung erfährt. Auch dabei handelt es sich um eine Hydratation von Eiweißteilchen, und auch hier machen Neutralsalze einen dehydrierenden Einfluß geltend, derart, daß unter Umständen säuregequollene Gelatine unter ihrem Einflusse das Aussehen einer festen hornartigen Masse annehmen kann.

Das Myosin und Myogen werden aus dem Muskelplasma durch vorsichtigen Säurezusatz gefällt; die Fällungen sind jedoch im Überschusse der Säure leicht löslich, da die Eiweißkörper des Muskels anderen Proteinen gegenüber durch die Leichtigkeit ausgezeichnet sind, mit der sie in Acidalbumin (**„Syntonin“**), d. h. durch Hydratation in den ionischen Zustand übergehen. Diese Eigenschaft dürfte für die Aufgaben, die diese Proteine im Muskel zu erfullen haben, höchst bedeutungsvoll sein[1]).

Durch Dialyse salzfrei dargestellte Myogenlösung kann, wie ich seinerzeit gefunden habe, durch Essigsäurezusatz nicht gefällt werden

---

[1]) Nach E. Wöhlisch (Abhandl d. physiol J Würzburg 1925, Bd. 20) zeigen sowohl Myosin wie Myogen ausgesprochenen Säurecharakter (p_h 4,2—5,0, bzw. 3,3—3,5 als isoelektrische Zone). Wenn von dem Autor meine Angabe bez. der Leichtigkeit, mit der die Muskeleiweißkörker hydratisiert werden, bestritten wird, dürfte da ein Irrtum vorliegen: Das Myosin und Myogen, wie sie bei den üblichen Darstellungsmethoden erhalten werden, sind wohl längst mit Milchsäure abgesättigt, die ja schon beim Zerhacken des Muskels in reichlichen Mengen auftritt.

Wohl aber erfolgt ein Niederschlag unter Bildung elektrisch neutraler Teilchen auf Zusatz einer sehr geringen Menge irgendeiner Neutralsalzlösung.

Säuremengen die an sich unzureichend sind, um eine direkte Fällung der Plasmaeiweißkörper zu bewirken, vermögen immerhin die Spontangerinnung des Muskelplasmas zu fördern. Doch kann sich eine solche (also unserer heutigen Auffassung entsprechend die Sedimentierung und Agglutination der Bottazzischen Myosingranula) auch im neutralisierten Plasma vollziehen. Zu einer Zeit, wo die Totenstarre bereits voll entwickelt war, habe ich in Hundemuskeln nur einen Bruchteil jener Säuremengen angetroffen, die zu einer direkten Eiweißfallung erforderlich gewesen wären[1].

Unter Einwirkung überschüssiger Milchsäure nehmen Muskeln ein wachsartiges Aussehen an, ähnlich wie bei der »wachsartigen Degeneration«. H. GIDEON WELLS nimmt tatsächlich an, daß diese eine Folge von Milchsäureanhäufung sei[2].

Die Viskosität von Buchner-Preßsäften aus Muskeln kann unter Einwirkung von Milchsäure unter Quellung der Eiweißpartikelchen hochgradig zunehmen, derart, daß sich der Preßsaft unter Umständen in eine dicke Gallerte verwandeln kann. Die Milchsäure ist bereits in physiologisch wirklich in Betracht kommenden Mengen befähigt, eine beträchtliche Viskositätssteigerung hervorzurufen.

Mit Rücksicht auf die später zu erörternde Säurequellungstheorie der Muskelkontraktion erscheint die Frage von großer Wichtigkeit, ob die physikalisch-chemischen Vorbedingungen für eine Bildung von Säureproteinen innerhalb eines Muskels tatsächlich gegeben sind. Ich möchte meine Meinung dahin zusammenfassen, daß die erheblichen Mengen Milchsäure, welche bei der Tätigkeit im Muskel auftreten, derart neutralisiert werden, daß die H-Ionenkonzentration der Gewebe nur eine geringfügige Änderung erfährt, wie denn überhaupt der Organismus über ausreichende Mittel verfügt, um die annähernde Neutralität stets und unter allen Umständen zu wahren. Nur muß man annehmen, daß sich an diesem Neutralisationsvorgange sicherlich gleichzeitig mit den Alkalikarbonaten und Alkaliphosphaten auch die Amino- und Iminogruppen der Proteine in hervorragendem Maße beteiligen. Mit einer derartigen Säurebeladung der Proteine muß aber notwendigerweise auch eine gesteigerte Hydratation derselben Hand in Hand gehen[3].

Osmotisches Verhalten des Muskels[4].

Grundversuche

Die osmotischen Veränderungen, die Muskeln in Wasser, Neutralsalzlösungen von verschiedenem osmotischen Drucke sowie in säurehaltigen Lösungen erfahren, ebenso die Beobachtungen über Wasserbindung im Muskel und die Permeabilität der Muskelsubstanz finden in dem Zu-

---

[1] O v FURTH, Hofm. Beitr. 1903, Bd. 3, S 543

[2] H G. WELLS, Journ. of exp Med 1908, Bd. 11, S. 1.

[3] Eine ausführliche Begründung meiner Anschauungen findet sich in meiner »Kolloidchemie des Muskels«. Ascher-Spiros Ergebn 1919, Bd 17, S. 403—406.

[4] Näheres hierüber und eine kritische Erörterung der einschlägigen Literatur bei O v FURTH, Kolloidchemie des Muskels Ascher-Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S 406—443 und Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S. 339—343.

sammenwirken einer Reihe physiologischer Faktoren eine befriedigende Erklärung. Solche Faktoren sind: a) osmotische Erscheinungen an Grenzflächen (wobei die Annahme einer gesonderten »semipermeablen« Membran überflüssig erscheint); b) die Quellung der Muskeleiweißkörper durch die Wirkung der im Muskel entstehenden und sich anhäufenden Säure; c) die Entionisierung der Proteine, welche sich unter Mitwirkung von Neutralsalzen, sowie eines Säureüberschusses vollzieht und einerseits in Gerinnungs-, andererseits in Entquellungsvorgängen sich bemerkbar macht; d) das Herausdiffundieren von Muskelbestandteilen aus dem Muskel, sowie die Lockerung des histologischen Gefuges (Zerquellung) des Muskels.

In einer 0,7 %igen NaCl-Lösung kann ein Froschmuskel sein Gewicht viele Stunden lang unverändert bewahren. Dagegen nimmt er aus hypotonischen Lösungen Wasser auf, während er an hypertonische Lösungen Wasser abgibt Für ruhende Froschmuskeln ist $\Delta = 0{,}42^\circ$, für ermudete $\Delta = 0{,}57^\circ$ gefunden worden.

Einige Zeit nach dem Absterben erscheint der Muskel in seinem osmotischen Verhalten völlig paradox, insofern er selbst aus einer stark hypertonischen NaCl-Lösung Wasser aufzunehmen vermag (J. LOEB). Es erscheint ganz unmöglich, etwa eine osmotische Drucksteigerung infolge hydrolytischer Spaltung komplexer Organbestandteile (Glykogen, Eiweiß) dafur verantwortlich zu machen. LENK und ich[1]) haben die Beobachtung gemacht, daß abgestorbene Muskeln selbst den osmotischen Druck einer 20—25 %igen NaCl-Lösung zu überwinden und aus einer solchen Wasser aufzunehmen vermögen. Die Kräfte, welche dabei zur Wirkung gelangen, gehören einer weit höheren Größenordnung an als die osmotischen Druckkräfte: es sind eben Quellkräfte.

Osmotische Kurven

FLETCHER[2]) hat beobachtet, daß ein Froschmuskel in phys NaCl-Lösung 6—12 Stunden lang sein Gewicht beibehält Dann fängt er langsam an, Wasser aufzunehmen. Die Gewichtskurve (Gewicht Ordinate, Zeit, Abszisse) erreicht ihre Akme meist nach etwa 24 Stunden; dann erfolgt ein langsamer Abfall. Bei höherer Temperatur erfolgt die Wasseraufnahme schneller.

Entsprechend der Milchsäureanhäufung und vermehrter Säurequellung des ermüdeten Muskels erfolgt bei einem solchen ein weit steilerer Kurvenanstieg (FLETCHER l c). CARL SCHWARZ[3]) beobachtete in isotonischer Kochsalzlösung die Akme der Kurve des ruhenden Muskels erst nach 72—92 Stunden (also wesentlich später als in FLETCHERS Versuchen), diejenige des ermüdeten Muskels dagegen bereits nach 5—18 Stunden Das Maximum der Wasseraufnahme war in beiden Fällen von der gleichen Größenordnung (20—30 % des Muskelgewichtes). In einer Sauerstoffatmosphäre hingegen, welche die Milchsäureanhäufung im Muskel hindert, verhält sich nach FLETCHER ein ermüdeter Muskel osmotisch wie ein ausgeruhter.

Wie ist der absteigende Schenkel der Muskelquellungskurven physiologisch zu deuten?

FLETCHER (l. c.) war geneigt, den Abfall seiner osmotischen Kurven auf eine tiefgreifende Veränderung der Permeabilität der äußeren Schichten

---

1) O v. FÜRTH und E. LENK, Zeitschr Nahr. u Genußm. 1912, Bd 24, S 189.
2) W. M FLETCHER, Journ of Physiol 1904, Vol 30, p 414
3) C. SCHWARZ, Bioch. Zeitschr. 1911, Bd 34, S 34.

der Muskelsubstanz, auf ein »Löcherigwerden der Membran« zurückzuführen. Abweichend von dieser Auffassung sind später E. LENK und ich [1] zu der Auffassung gelangt, der durch das typische Absinken der Quellungskurve zum Ausdrucke gelangende Entquellungsvorgang sei in erster Linie durch eine postmortale Gerinnung der Muskeleiweißkörper bedingt. Es ist gezeigt worden, daß alle jene Faktoren, welche die Plasmagerinnung fördern, wie z. B. die Brutofenwärme oder das Chinin, die Kurve eventuell bis unter die Abszisse herabdrücken Umgekehrt vermögen Faktoren, welche der Gerinnung entgegenwirken, wie z. B. der Aufenthalt in einer O_2-Atmosphäre, den Abfall der Kurve weniger steil zu gestalten.

Später hat H H WEBER [2]) im Laboratorium H WINTERSTEINs auf die beachtenswerte Tatsache hingewiesen, daß, entsprechend dem Abfalle der Quellungskurve, erhebliche Mengen von Eiweiß infolge eines Desintegrationsvorganges aus dem Muskel austreten (»Zerquellung«). Diese Tatsache ist in meinem Laboratorium durchaus bestätigt worden. Ich vermag jedoch WEBER nicht insoweit zuzustimmen, als er die Bedeutung von Entquellungsvorgängen überhaupt für das Absinken der Quellungskurven (ebenso wie auch für die Erklärung der Lösung der Muskelstarre, s u.) gänzlich ausgeschaltet wissen will Noch viel weniger aber vermag ich diesem Autor bei seinen neuesten Auseinandersetzungen [3]) zu folgen, wenn er überhaupt Quellungsvorgänge ganz eliminieren und alle Erscheinungen dieses Gebietes auf osmotische Phänomene zurückführen will, was ich für durchaus irrig halte

Es scheint mir vielmehr zur Zeit die Auffassung am meisten für sich zu haben, daß das Absinken der Quellungskurven (ebenso wie die Lösung der Starrekontrakturen s. u.) auf einer Kombination von Entquellungs- (Entionisierungs-, Gerinnungs-)vorgängen mit Desintegrations-(Zerquellungs-)vorgängen zu beziehen sei.

Ein ganz anderer Typus von Quellungskurven hat mir bei meinen gemeinsam mit E. LENK ausgeführten Versuchen ermöglicht, einen zahlenmäßigen Ausdruck für die Quellkraft eines Muskels zu gewinnen. Wir haben nämlich auch Serienversuche in der Weise ausgeführt, daß wir aus den zu untersuchenden Fleischproben eine Anzahl von gleichgroßen Würfeln mit Hilfe eines Doppelmessers herausschnitten und dieselben in 1-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30 %ige Kochsalzlösungen übertrugen. Nach etwa 2 Stunden wurden die Würfel herausgehoben, sorgfältig von anhaftendem Wasser befreit und wieder gewogen Die prozentischen Gewichtsveränderungen (Gewichtszunahme oder -abnahme) wurde als Ordinate, der Prozentgehalt der angewandten Kochsalzlösung als Abszisse aufgetragen. Die so erhaltene Kurve bot ein neues Bild des physikalisch-chemischen Zustandes der untersuchten Fleischprobe und illustrierte in getreuer Weise ihr größeres oder geringeres Vermögen, durch die ihr in dem betreffenden Zeitpunkte eigentümliche Quellkraft dem osmotischen Drucke einer mehr oder weniger konzentrierten Salzlösung entgegenzuarbeiten. So ist z. B frisches Rindfleisch so beschaffen, daß es schon an eine schwache Salzlösung Wasser verliert. Nach Maßgabe aber, als die postmortale Säuerung und damit auch die Quellkraft des Fleisches gesteigert wird, formt sich die Kurve zu einer nach aufwärts gekehrten Spitze um, welche hoch über die Abszissenachse emporsteigt. Der Zustand einer Rindfleisch-

---

[1]) O v FÜRTH und E LENK, Bioch Zeitschr. 1911, Bd 33, S. 341. Vgl. auch Wiener klin Wochenschr 1911, Bd 24, Nr. 30.

[2]) H. H WEBER, Pflügers Arch. 1921, Bd. 188, S. 164; Bd. 191, S 185.

[3]) Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 158, S. 443, 473.

probe nach 5tägiger Aufbewahrung hat sich in höchst augenfälliger Weise derart geändert, daß dieselbe nunmehr imstande ist, aus einer 5—15%igen Kochsalzlösung Wasser anzuziehen. Noch höher erwies sich die Quellkraft von sehr lange Zeit in durchfrorenem Zustande aufbewahrten Fleischsorten. Hier bedurfte es des osmotischen Druckes einer 25—30%igen Kochsalzlösung, um dem Muskel sein Quellungswasser zu entziehen. Die Anwendung dieser Methode für Zwecke der Nahrungsmitteluntersuchung, sowie der forensisch-chemischen Praxis ist naheliegend[1].

Osmotisches Verhalten der Muskeln in Lösungen verschiedener Elektrolyte.

Insbesondere das osmotische Verhalten der Muskeln in säurehaltigen Lösungen ist eingehend studiert worden. J. LOEB hat seinerzeit die Wahrnehmung gemacht, daß, wenn man der physiologischen NaCl-Lösung, in der ein Muskel liegt, eine kleine Menge Säure zugesetzt hat, der Muskel viel größere Wassermengen in sich aufnimmt. Später hat WEBER im Laboratorium H. WINTERSTEINS derartige Versuche mit verfeinerter Technik wieder aufgenommen. (Quellungsbeobachtungen an Muskelbrei, der in einem »Osmometer« hinter einer Scheidewand aus Rindsdarm quillt und seine Volumsveränderungen durch Verschiebung eines Quecksilberfadens in einer Kapillare kenntlich macht.) Dabei trat die Quellungsverflüssigung der Muskelsubstanz in verdünnter Milchsäure deutlich zutage.

Für die Quellung von Muskeln, die in Lösungen von Kalisalzen schnell ihre Erregbarkeit einbüßen und absterben, erscheint die durch diese Salze ausgelöste Milchsäurebildung bedeutsam.

Das Verhalten von Muskeln in Lösungen von Erdalkalisalzen findet in dem Vermögen der letzteren, säuregequollenem Eiweiß Wasser zu entziehen und auf die Plasmaproteine fällend zu wirken, seine natürliche Erklärung. In engem Zusammenhange mit der dehydrierenden Wirkung der Kalziumsalze und der dadurch bewirkten »Kolloidverfestigung« steht offenbar der schützende Einfluß, den Ca-Salze bereits in minimalen Mengen gegenüber kolloidalen Veränderungen des Muskelprotoplasmas auszuüben vermögen, wie denn der Ionenantagonismus im Sinne J. LOEBS vielfach als Kolloidphänomen zu deuten ist. Die schrumpfende Wirkung der Erdalkalisalze beruht nicht etwa auf Eiweißverlust, sondern nur auf Wasserverlust.

OVERTON hat die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß Muskeln nach längerem Verweilen in einer isotonischen Rohrzuckerlösung die Fähigkeit verlieren, sich auf einen elektrischen Reiz hin zu kontrahieren, und zwar ist dies eine Folge des Hinausdiffundierens des im Muskel enthaltenen Kochsalzes. Setzt man der isotonischen (etwa 6%igen) Rohrzuckerlösung 0,1% NaCl zu, so bleiben die Muskeln darin ebensolange erregbar, wie in physiologischer Kochsalzlösung. Es handelt sich dabei um eine Wirkung der Na-Ionen. Für die restituierende Wirkung verschiedener Na-Salze erscheint nach CARL SCHWARZ die Stellung ihrer Anionen in der Hofmeisterschen Reihe maßgebend. (Dabei kommt auch die Umkehrung dieser Reihe bei saurer Reaktion überall dort in Betracht, wo die Bedingungen für eine intensivere Säurebildung im Muskelprotoplasma gegeben sind.)

---

[1] Untersuchungen an der glatten Muskulatur des Uterus, die W. KILLICHES kürzlich im Wiener gerichtlich-medizinischen Institute ausgeführt hat, ergaben in Wasser und Salzlösungen keinen spontanen Abfall der Quellungskurven, vielmehr einen stetigen Anstieg parallel mit der Milchsäureanhäufung. Nicht einmal eine 30%ige NaCl-Lösung vermochte diesen Quellungsvorgang zu hindern. Pflügers Arch. 1923, Bd. 199, S. 239.

Permeabilität der Muskelsubstanz

Die Ansicht, daß für die Stoffaufnahme in das lebende Muskelgewebe in erster Linie der osmotische Druck bestimmend sei, war unter dem Eindrucke der klassischen Arbeiten von PFEFFER, DE VRIES und VAN'T HOFF lange Zeit in der Physiologie herrschend. Wesentlich neue Gesichtspunkte brachte dann OVERTONS Theorie. Dieselbe lehrte, die Muskelfasern seien von semipermeablen Membranen umgeben, welche für Wasser und fettlösliche Substanzen leicht durchgängig, für Zucker und anorganische Salze dagegen undurchgängig sind. Diese Membranen sollten aus Lipoiden zusammengesetzt sein. Die Theorie fand in H. H. MEYERS Narkosetheorie eine ausgezeichnete Bestätigung und machte den Eintritt lipoidlöslicher Stoffe in die Muskelzelle leicht verständlich, nicht aber den Eintritt gerade der biologisch wichtigsten wasserlöslichen Aminosäuren, Kohlehydrate und Salze. NATHANSON versuchte durch seine Mosaiktheorie um diese Schwierigkeit hinwegzukommen: die Oberflächenhaut der Zellen sollte mosaikartig zusammengesetzt sein und ein Teil derselben durch fettähnliche Stoffe, ein anderer Teil aber durch protoplasmatisches Material gebildet werden.

Am leichtesten kommt man über alle sich hier ergebenden Schwierigkeiten durch die Annahme hinweg, daß die Muskelsubstanz aus einem Gemische verschiedener kolloidaler Lösungen, und zwar einerseits von Eiweißstoffen, andererseits von Lipoiden bestehe. Ein derartiges kolloidales Lösungsgemisch wird befähigt erscheinen, lipoidlösliche Stoffe im Sinne OVERTONS und H. H. MEYERS mit besonderer Leichtigkeit in sich aufzunehmen. Ebensogut wird es aber auch Eiweißspaltungsprodukten, Zuckerarten und Salzen Zugang gewähren und wird befähigt erscheinen, unter Wasseraufnahme zu quellen. Die Annahme einer differenzierten, beim Absterben »löcherig« werdenden semipermeablen oberflächlichen Membran erscheint nicht erforderlich, um die Bedeutung von Oberflächenerscheinungen für die Stoffaufnahme in die Muskeln anzuerkennen. Denn man wird auch an der Oberfläche kolloidaler Lösungsgemische Grenzflächenerscheinungen annehmen können, die von osmotischen Membranerscheinungen in ihrem Wesen nicht sehr verschieden sein dürften.

Von EMBDEN[1]) und seinen Mitarbeitern rühren interessante neue Beobachtungen über den Wechsel des Permeabilitätszustandes von Grenzschichten der Muskelfasern unter verschiedenen physiologischen Bedingungen her. Ein in Ringerlösung liegender Froschmuskel gibt in der Ruhe keine Phosphorsäure an die Außenflüssigkeit ab, wohl aber, wenn er ermüdet, oder etwa mit Amylalkohol narkotisiert, oder wenn er durch NaCl-Entziehung mit Hilfe isosmotischer Zuckerlösung gelähmt wird (nicht aber bei der Kalilähmung). Je stärker der Muskel ermüdet, desto größer wird seine H_3PO_4-Abgabe, parallel mit der Erholung nimmt der Austritt von H_3PO_4 ab. Das Absterben des Muskels läßt sich frühzeitig an einer überaus starken Vermehrung der H_3PO_4-Ausscheidung erkennen. Ersetzt man bei einem in Ringerlösung überlebend gehaltenen Froschmuskel den eingeleiteten Sauerstoff durch Wasserstoff, so kommt es zu einer vermehrten Phosphorsäure-Ausscheidung, bei Wiederzufuhr von O_2 geht die Permeabilitätssteigerung zurück.

Nach Untersuchungen des Höberschen Institutes[2]) steigern parasympathische Reize (wie Pilokarpin, Physostigmin, Azetylcholin) den Austritt von Phosphor und Kalium aus Froschmuskeln. Adrenalin als sympathischer Reiz hat den umgekehrten Effekt.

---

1) G. EMBDEN mit E. ADLER, H. VOGEL, M. SIMON, H. LANGE und W. M. MÜLLER, Zeitschr. f. phys. Chem. 1921, Bd. 118, 1922, Bd. 120; 1923, Bd. 124, 130. — Vgl. auch: E. ABDERHALDEN und E. GELLHORN, Pflügers Arch. 1923, Bd. 196, S. 584.

2) J. OKOMOTO, Pflügers Arch. 1924, Bd. 204, S. 726.

XIX. Vorlesung.

Die Totenstarre und andere Starreformen.

Wir gelangen nunmehr zur Erörterung einer der meist umstrittenen Fragen der Physiologie· der Totenstarre[1]). Hat doch diese auch für den Laien so auffällige Erscheinung das Interesse der Menschen erregt, seitdem dieselben überhaupt angefangen haben, den Rätseln des Lebens nachzugrübeln, und noch heute sind wir nicht zu einem vollen Verständnis dieses Phänomens gelangt.

Die physiologische Totenstarre.

Man beobachtet an den Leichen sämtlicher Wärmblüter, daß die Muskeln einige Zeit nach dem Tode in einen Zustand von Starre geraten, welche den passiven Bewegungen der Extremitäten einen erheblichen Widerstand entgegensetzt. Dieser Zustand wird als Totenstarre (Rigor mortis) bezeichnet.

Dieselbe beginnt beim Menschen fruhestens 10 Minuten, längstens 7 Stunden nach dem Tode. Ganz ausnahmsweise kann die Starre anscheinend auch noch später und noch früher einsetzen

Bei Kaltblütern tritt die Starre später als bei warmblutigen Tieren und meist erst nach 1—2 Tagen ein.

Jedoch auch im lebenden Körper verfallen Muskeln in den Starrezustand, sobald durch Unterbindung der Aorta oder einer Muskelarterie der Zufluß arteriellen Blutes abgeschnitten wird (Stensonscher Versuch). Nach STANNIUS entwickelt sich nach Ligatur der Aorta die Starre in den Hinterbeinen eines Kaninchens im Laufe von 2—4 Stunden.

Der starre Muskel erscheint verkürzt, von teigiger Beschaffenheit und von trübem, opakem Aussehen. Er ist fur alle Reize vollkommen unerregbar und (wie DU BOIS-REYMOND gezeigt hat) zum Unterschied von der neutralen oder schwach alkalischen Reaktion des lebenden, ruhenden Muskels von saurer Reaktion. Der starre Muskel erscheint fester, dagegen ist die Vollkommenheit seiner Elastizität stark vermindert.

Kühnes Gerinnungstheorie. Gerinnungsvorgänge in totenstarren Muskeln.

Indem W. KÜHNE Froschmuskeln zum Gefrieren brachte, zu »Muskelschnee« zerrieb und auspreßte, erhielt er ein sehr konzentriertes »Muskelplasma«, das nur langsam in der Kälte, fast augenblicklich aber bei Zimmertemperatur zu einem Klumpen, dem »Myosin«, gerann. Die Untersuchungen KÜHNES, die etwa um die Mitte des vorigen Jahrhunderts herum ausgeführt worden sind, haben auf lange Zeit hinaus der Vorstellung in der Physiologie zur Herrschaft verholfen, daß die Totenstarre der Mus-

---

[1]) **Literatur über Totenstarre.** O. v. FURTH, Kolloidchemie des Muskels, Asher-Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S. 444—461. — Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S. 346—354. — W. GERLACH, Lubarsch-Ostertags Ergebn. 1923, Bd. 20, II. — O RIESSER, Bethe-Bergmann-Embdens Handb. d. Physiol. 1925, Bd. 8, S. 245—251.

keln durch eine Gerinnung des Muskelplasmas bedingt sei. Die Erscheinungen der Wärmestarre, die ja zweifellos mit einem Koagulationsvorgange einhergeht, schienen einen augenfälligen Beweis dafür zu bieten, daß die Gerinnung des Muskelplasmas tatsächlich geeignet sei, einen Starrezustand herbeizuführen. Trotzdem (s u.) hat es in der Physiologie nie an Stimmen gefehlt, welche einen Zusammenhang zwischen den Gerinnungsvorgängen im Muskelplasma und der Totenstarre geleugnet haben.

Meine Beobachtungen[1]) im Hofmeisterschen Laboratorium haben gezeigt, daß in Buchner-Preßsäften aus Säugetiermuskeln die wenig imposante spontane Gerinnselbildung (die unseren heutigen Kenntnissen entsprechend als eine Agglutination der ultramikroskopischen Myosingranula aufzufassen ist) nicht zeitlich mit dem Eintritt der Totenstarre in Kontrollmuskeln zusammenfällt. FOLIN[2]) hat gefunden, daß der Eintritt der Totenstarre keine Abnahme des Gehaltes der Muskeln an koagulablem Eiweiß herbeiführt. Weitere Untersuchungen (s u.) haben es dann wahrscheinlich gemacht, daß die Totenstarre nicht durch eine Gerinnung, vielmehr durch eine Quellung der Muskeleiweißkörper bedingt sei.

Dabei erscheint es aber keineswegs ausgeschlossen, vielmehr umgekehrt sehr wahrscheinlich, daß es in dem totenstarr gewordenen Organe wenn nicht zu einer direkten Säurefällung, so doch zum mindesten zu einer durch die Milchsäureanhäufung beschleunigten nachträglichen Spontangerinnung von Muskeleiweißkörpern[3])[4]) kommen könne

Weiterhin hat L. WACKER eine neue Theorie der Totenstarre aufgestellt, bei der er neben anderen Faktoren (CO_2-Entwicklung innerhalb der Muskelelemente, Steigerung des osmotischen Druckes infolge Zerfalles hochmolekularer Kolloide) auch eine Versteifung des Muskels durch Abscheidung der Eiweißkomponente der Alkalialbuminate für das Auftreten der Totenstarre verantwortlich macht[5]).

H. WINTERSTEIN[6]) hat gegenüber derartigen Anschauungen geltend gemacht, die Vorstellung, daß gelöste Kohlensäure einen mechanischen Druck ausüben könne, sei eine physikalische Unmöglichkeit Ein gelöstes Gas kann nur durch Vermittelung einwandernden Wassers einen osmotischen Druck ausüben

Was die Ursache der Gerinnung der Plasmaproteine betrifft, handelt es sich dabei weder um ein »Myosinferment«, noch ausschließlich um die Wirkung einer Anhäufung von Milchsäure. Es handelt sich vielmehr tatsächlich um eine Gleichgewichtsstörung innerhalb eines kolloidalen Systems, die als Resultierende verschiedener chemischer Faktoren (insbesondere der Milchsäureanhäufung, sowie des Freiwerdens von Phosphorsäure) und physikalischer Momente (z. B. Änderungen der Oberflächenspannung) aufzufassen ist.

Die Kontraktionstheorie der Totenstarre.

Bereits im Jahre 1811 hat NYSTEN der Annahme Ausdruck geliehen, Kontraktion und Starre seien wesensähnliche Vorgänge; »die Totenstarre

---

1) O v FÜRTH, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd 3, S. 543. — O. FÜRTH und E. LENK, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd 33, S. 341.

2) O. FOLIN, Amer Journ of Physiol. 1903, Bd. 9, S 374.

3) MELLANBY, Journ of Physiol Vol, 37, Proc. Physiol Soc. XXXIV.

4) F. VERZÁR, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 90, S 63. Vgl. auch Arch. Néerland. de Physiol. 1922, Vol. 7, p. 68.

5) Vgl die diesbezüglichen polemischen Auseinandersetzungen: L. WACKER, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 107, S. 117; 1921, Bd. 113, S. 42 und frühere Arbeiten. — O. FÜRTH. ebenda 1921, Bd. 113, S. 49; 1922, Bd 126, S 55.

6) H. WINTERSTEIN, Zeitschr. f gerichtl. Medizin 1923, Bd. 2, S 1.

sei die letzte Anstrengung der absterbenden Muskeln«. Später ist L. HERMANNS Glaube an die Richtigkeit der Kuhneschen Gerinnungstheorie durch die bekannten Muskelversuche von BROWN-SÉQUARD und STANNIUS ins Wanken gebracht worden (Wiederkehr der Erregbarkeit in Muskeln, welche durch die Stensonsche Ligatur totenstarr gemacht worden waren, nach Lösung der Ligatur bzw. nach Durchleitung arteriellen Blutes aus den Gefäßen eines anderen Tieres durch die erstarrten Muskeln). BIERFREUND hat 1888 im Laboratorium HERMANNS den Beweis erbracht, daß die Totenstarre sich unabhängig von der Fäulnis wieder löst, sonach eine »vorübergehende Verkürzung« sei Später sind auch BERNSTEIN, LANGENDORFF u. a dahin gelangt, die Totenstarre als einen der vitalen Kontraktion vollkommen analogen Prozeß anzusehen. MC DOUGALL[1]) gebuhrt das Verdienst, zuerst die Auffassung scharf formuliert zu haben, daß bei beiden Formen von Kontraktionsvorgängen, bei der vitalen und bei der postmortalen, die Milchsäure die Rolle einer Causa movens spielt, und daß eine Flüssigkeitsverschiebung dabei wesentlich beteiligt sei.

Allerdings vermag ich mich der Meinung des Genannten, es handle sich um Übertritt von Wasser aus dem Sarkoplasma in die Sarkomeren, nicht anzuschließen, es scheint vielmehr, daß die Wasserverschiebung sich innerhalb der kontraktilen Muskelelemente vollzieht MCDOUGALL halt es fur unmöglich, eine scharfe Grenzlinie zwischen Kontraktion und Totenstarre zu ziehen. Lehrt doch die Beobachtung am ausgeschnittenen Muskel, daß, wenn er wiederholt tetanisiert wird, sich die Erschlaffungskurve mehr und mehr in die Länge zieht, bis der Muskel schließlich in den Starrezustand ubergeht. MC DOUGALL betrachtet daher die Totenstarre als einen »Zustand äußerster Ermüdung«, der durch eine Milchsäureanhäufung bedingt sei und ruckgängig gemacht werden konne, wenn es gelingt, die Milchsäure aus den fibrillären Muskelelementen, sei es durch Einleitung einer kunstlichen Zirkulation, sei es durch Einlegen des Muskels in physiologische Kochsalzlösung, zu entfernen

Einen weiteren Fortschritt bedeutet eine Beobachtung H. WINTERSTEINS[2]), derzufolge Sauerstoff bei einem Drucke von mehreren Atmosphären den Eintritt der Totenstarre zu hindern und auch die bereits beginnende (nicht aber die völlig entwickelte) Starre zu hemmen vermag. WINTERSTEIN bezeichnet die Totenstarre als eine durch Milchsäureanhäufung bedingte »Erstickungserscheinung«. Diese Versuche stehen in bestem Einklange mit den Beobachtungen von FLETCHER und HOPKINS über den hemmenden Einfluß des Sauerstoffes auf die postmortale Milchsäurebildung im Muskel

Beachtenswert sind auch die Beobachtungen des Mangoldschen Laboratoriums über Totenstarre am Magen des Frosches[3]). Dieselben leiten zu der Vorstellung, »daß eine Muskelzelle gleichzeitig und nebeneinander Fibrillen enthalten kann, von denen die einen in der Verkürzung der Totenstarre befindlich, die anderen aber noch für Reize erregbar und kon-

---

1) W. MCDOUGALL, Journ. of Anat. Physiol. 1897, Vol. 31, p. 410; 1898, Vol. 32, p. 137.

2) H WINTERSTEIN, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1907, Bd 120, S 225 — Derselbe, ebenda 1921, Bd. 191, S. 184

3) P. HECHT, Pflügers Arch. f ges Physiol. 1920, Bd 182, S 178. — E. MANGOLD, ebenda 1920. Bd. 182, S. 205. Auch· Hamburger Tagung der deutsch. physiol. Ges. 1920. Ber f. ges. Physiol. 1920, Bd. 2, S 162. Übersichtl Darstellung. Derselbe, Die Naturwissensch. 1922, Heft 41. — E MANGOLD und C SCHMIDT-KRAHMER, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S 1 — H. POTONIÉ, Pflügers Arch. 1925, Bd. 209, S 295.

traktionsfähig sind. Mit anderen Worten es kann eine Muskelzelle gleichzeitig an der Totenstarre beteiligt und doch noch erregbar und kontraktionsfähig sein.« Untersuchungen am Muskelmagen der Taube ergeben ein Maximum der Milchsäure 1—3 Stunden post mortem Offenbar stand auch hier die Entwicklung der Totenstarre mit der Milchsäureanhäufung in einem ursächlichen Zusammenhange.

Es sei ferner darauf hingewiesen, daß die ausgezeichneten thermochemischen Studien des Cambridger physiologischen Institutes, insbesondere diejenigen von HILL und PETERS[1], den engen Zusammenhang zwischen Milchsäurebildung, Kontraktion und Starre jedem Zweifel entrückt haben

Schließlich hat eine Untersuchung aus dem Grütznerschen Laboratorium[2] zu dem Resultate geführt, die Totenstarre sei ein der Muskelkontraktion analoger Vorgang, mit dem Unterschiede, daß die Restitution infolge Ausschaltung der Zirkulation wegfällt. Säurebildung spiele dabei jedenfalls eine Rolle, und (im Gegensatze zur Wärmestarre) können Gerinnungsvorgänge keinesfalls das ausschlaggebende Moment bei der physiologischen Totenstarre sein — Es ist recht lehrreich, daß auch bei Protozoen die lebendige Substanz im Kontraktionszustande abstirbt. Die Degenerationskontraktion entspricht der Reizkontraktion im Leben Eine postmortale Säurebildung ist auch hier (durch Vitalfärbung) nachweisbar[3].

Ich habe schon früher Gelegenheit gehabt, auf die fundamentale Bedeutung der Beobachtung KARL SPIROS, derzufolge die Quellung von Kolloiden durch Gegenwart minimaler Mengen freier Wasserstoffionen mächtig gesteigert wird, hinzuweisen

Zuerst hat ENGELMANN Quellungserscheinungen in den Mittelpunkt des Kontraktionsproblems gestellt. Er konnte sich nun freilich nicht entschließen, die Säurequellung zur Erklärung der Muskelkontraktion zu verwerten Er zog es vielmehr vor, die Säurequellungstheorie durch eine (seitdem längst widerlegte) thermodynamische Quellungstheorie zu ersetzen. Dagegen hielt er es für nicht unwahrscheinlich, daß die Säurequellung bei der Totenstarre wesentlich beteiligt sei Später haben ERNST PRZIBRAM[4] sowie EDWARD B. MEIGS[5] auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eine innerhalb der Muskelfasern vor sich gehende Säurebildung durch die lokale Änderung der Quellungsverhältnisse eine bedeutsame physiologische Rolle spielen konnte

Säurequellungstheorie der Totenstarre.

MEIGS gebührt das große Verdienst, die Idee entwickelt zu haben, daß sowohl bei der Tätigkeit, als auch beim Absterben die innerhalb der Muskelfaser erfolgende Säurebildung eine Wasserverschiebung herbeiführt. dabei quellen jene Formelemente, in denen die Milchsäure auftritt, auf, indem sie das hierzu erforderliche Wasser der Nachbarschaft entziehen. Dieser Wasserverschiebung entspricht ein Kontraktionszustand des Muskels. Während jedoch bei der normalen Kontraktion diese Zustandsänderung alsbald rückläufig wird (indem die neugebildete Milchsäure irgendwie ver-

---

[1] R A. PETERS, Journ of Physiol. 1913/14, Vol. 47, p 242. — A. V. HILL, Erg. der Physiol. 1916, Bd 15, S. 340

[2] W BAUMANN, Arch f. ges Physiol 1917, Bd 167, S 114.

[3] J G. SCHÄFER, Biolog. Zentralbl. 1920, Bd. 40, S. 316.

[4] E PRZIBRAM, Kolloidchem Beihefte 1910, Bd 2

[5] E. W MEIGS, Amer. Journ of Physiol. 1905, Vol 14; 1908, Vol. 22; 1909, Vol 28; 1912, Vol. 29; ferner: Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1908, Bd 8; Journ. of exp. Zool. 1912. Vol 13.

schwindet) und der Muskel wieder erschlafft, wird im absterbenden Muskel diese Zustandsänderung nicht mehr rückgängig, weil die angehäufte Milchsäure nicht mehr verschwindet. Der Muskel verharrt sonach in einem Zustande tonischer Kontraktur, den man eben als »Totenstarre« zu bezeichnen pflegt.

Ich glaube nun durch meine in Gemeinschaft mit E. Lenk ausgeführten Untersuchungen eine derartige Annahme in hohem Grade wahrscheinlich gemacht zu haben. Wir sind zu der Vorstellung gelangt, daß die Totenstarre durch einen Säurequellungsvorgang, die Lösung der Starre aber durch einen Gerinnungsvorgang bedingt sei, der die Muskelkolloide zur Entquellung bringt.

Die Beobachtungen, welche zu dieser Annahme hingeleitet haben, beziehen sich auf das Quellungsverhalten der frischen und totenstarren Muskeln, von dem schon früher die Rede war, auf die Wärmestarre und die verschiedenen Formen chemischer Starre, von denen noch weiterhin die Rede sein wird, sowie auf die physiologischen Bedingungen, welche den Eintritt der Starre fördern und hemmen

Zahlreiche Erscheinungen auf dem Gebiete der Muskelphysiologie können an der Hand der Säurequellungstheorie in ungezwungener Weise gedeutet werden. So z. B. die Unabhängigkeit der Gerinnung des Muskelpreßsaftes von dem Eintritte der Totenstarre; die Möglichkeit der Wiederherstellung der Erregbarkeit eines bereits starren Muskels durch Durchspülung mit einer indifferenten Flüssigkeit; der beschleunigende Einfluß der Muskelarbeit auf den Eintritt der Starre; der Umstand, daß die Starre um so schneller schwindet, je schneller sie aufgetreten ist; die Hemmung der Totenstarre in einer Sauerstoffatmosphäre, die Lösung der Starre als solche usw. Vor allem muß es aber als ein Vorzug dieser Theorie anerkannt werden, daß sie die Erklärung von Starre- und Kontraktionsphänomen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus ermöglicht[1]).

H. H. Weber hat seinerzeit im Laboratorium H. Wintersteins die physikalisch-chemischen Grundlagen dieser Theorie durch Versuche mit Muskelbrei, der in stark mit Ringerlösung verdunnten Milchsäurelösungen quellen gelassen wurde, nachgeprüft. Er gelangt zu folgendem Ergebnisse »Wir sehen am Muskelbrei, daß Milchsäurekonzentrationen, wie sie bei den mit Kontraktion verbundenen Starreformen sich im Muskel bilden, außerordentlich quellend wirken (bei 0,05 n Milchsäure wurde Wasseraufnahme des Breies bis zu 94% beobachtet). Hierdurch wird die Konsistenz des Breies bis zur Verflüssigung herabgesetzt. . . . Die Fürthsche Quellungstheorie bestätigt sich also auch bei einer Versuchsanordnung (Muskelbrei und Ringerlösung), von der man annehmen kann, daß sie jede osmotische Wirkung ausschließt; und da doppeltbrechende Substanzen sich bei Quellung in der Richtung der optischen Hauptachse verkürzen, steht der v. Fürthschen Auslegung der Starrekontraktion als Milchsäure-Quellungswirkung nichts im Wege.« Gegenwärtig scheint der Autor aber anderer Meinung geworden zu sein.

Embden[2]) vertritt gegenwärtig den Standpunkt »daß im totenstarren Muskel zwar eine beträchtliche Vermehrung von Milchsäure und Phosphorsäure erfolgt, daß

---

[1]) Vgl. die Literatur bei O. v. Fürth, Asher-Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S. 454—457.

[2]) H. Deuticke (Labor. v. Embden), Zeitschr. f physiol. Chem. 1925, Bd. 149, S. 296—297.

aber diese Säurebildung nicht unmittelbar starreauslösend wirkt. Denn bringt man in einem gereizten Muskel einen Teil der Säure durch nachträgliche Sauerstoffzufuhr zum Verschwinden, so tritt trotz Abnahme des Säuregehaltes Totenstarre ein. Es dürfte demzufolge nicht die Anhäufung einer bestimmten Säuremenge, sondern das hinzukommen anderer Ursachen für die Auslösung der Totenstarre bedeutungsvoll sein. Hierzu gehören »Veränderungen an der Muskelkolloiden« . Meines Erachtens widersprechen derartige Befunde in keiner Weise der Säurequellungstheorie der Totenstarre Man kann sich doch leicht vorstellen, daß ein Teil der angehäuften Milchsäure unter der Sauerstoffwirkung verschwindet, der zurückbleibende Rest aber dennoch genügt um die »Inotagmen« zur Säurequellung zu bringen.

Interessant ist EMBDENS und seiner Schüler Beobachtung, daß der totenstarre Muskel die Fähigkeit einbüßt, anorganische Phosphorsäure durch Veresterung bei Gegenwart von Natriumfluorid zum Verschwinden zu bringen »Dagegen bleibt das Vermögen, zugesetzte Hexosediphosphorsäure unter Bildung von Milchsäure und Phosphorsäure zu spalten, weitgehend erhalten, dabei war von den untersuchten Substanzen Hexodiphosphorsäure die einzige, deren Zusatz Milchsäurebildung herbeiführte. Glykogenzusatz war unwirksam.«

Physiologische Faktoren, welche den Eintritt der Totenstarre beeinflussen

Osmotische Versuche, welche im Laboratorium von CARL SCHWARZ ausgeführt worden sind[1]), stützen die Annahme, daß die Reihenfolge der Erstarrung (Herz und Zwerchfell erstarren zuerst, dann die Nacken-, Kau- und Halsmuskeln, sowie die Muskeln der vorderen und hinteren Extremität, Nystensche Reihe) mit dem Grade der vorausgegangenen Tätigkeit der betreffenden Muskeln sowie mit der Menge angehäufter saurer Stoffwechselprodukte zusammenhängt. (Eine Ausnahmestellung nimmt nur das Herz ein, insofern die osmotische Herzkurve während der ersten Stunden die geringste Elevation gegenüber den anderen Kurven aufweist)

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß vorausgegangene Anstrengungen den Eintritt der Totenstarre beschleunigen, und daß bei gehetzten sowie bei strychninvergifteten, unter Krampfen zugrunde gegangenen Tieren die Totenstarre außerordentlich schnell einsetzt. Im Zusammenhange damit stehen die Beobachtungen über »kataleptische« Starre, die sich zumeist auf Schlachtfeldbeobachtungen beziehen Der Weltkrieg hat genügend Material geboten, um derartige, immer wieder bezweifelte Angaben ausreichend zu beglaubigen Doch hat z B bereits ROSENTHAL folgendes berichtet: In der Schlacht bei Weißenburg kamen die Bayern erst nach langen, sehr anstrengenden Märschen ins Gefecht. Viele fielen schon beim Anmarsche den feindlichen Kugeln zum Opfer. Man fand nun manche von den Toten im starren Zustande, das Gewehr im Anschlage haltend, den Finger am Abzuge, in den Weinbergen an die Rebstöcke gelehnt ROSENTHAL hat dies so gedeutet, daß sich infolge der übermäßigen Marschanstrengungen reichlich Milchsäure in den Muskeln der Soldaten angehäuft hatte, die nun, als das tödliche Geschoß traf, blitzartig den Eintritt der Totenstarre auslöste.

Die forensische Medizin allerdings verhält sich der kataleptischen Starre gegenüber im ganzen ablehnend. Es wird höchstens zugegeben[2]), daß es einige sichergestellte Fälle gebe, meist nach Verletzung des Gehirnes oder Rückenmarkes oder nach maximaler Arbeitsleistung unmittelbar vor dem Tode. — Andere, wie MEIXNER[3]), verhalten sich skeptisch. Der Genannte führt an, er habe bei der Jagd darauf geachtet und niemals auch nur eine Andeutung davon gesehen. Ein Kollege habe im Kriege in einer Hochgebirgsstellung diesbezüglich eine lehrreiche Beobachtung gemacht: Er fand hinter einem Steine zusammengekauert, die Hand noch an dem auf einen Stein aufgelegten Gewehr, ein Gerippe, das nur durch spärliche Weichteilreste und die Uniform zusammengehalten war. Der Schädel war heruntergefallen und wies einen Schuß in die Stirne auf. Wäre die Leiche noch im Zustande der Starre auf-

1) E. NAUMANN, Pflügers Arch. f ges. Physiol. 1917, Bd. 167.
2) J. BAUMANN (Göttingen), Deutsch. Zeitschr f. gerichtl. Med. 1923, Bd. 2, S. 647.
3) K. MEIXNER (Wien), Deutsch. Zeitschr f. gerichtl. Med. 1923, Bd 2, S. 398.

gefunden worden, so hätte leicht die Annahme einer kataleptischen Starre auftauchen können. Diese Beobachtung zeigt aber, daß eine solche nicht notwendig ist, um die festgehaltene Stellung zu erklären

Wenig durchsichtig ist der Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustande eines Individuums und der Schnelligkeit des Eintrittes der Totenstarre Angesichts des nunmehr zweifellos festgestellten Zusammenhanges zwischen Glykogenvorrat und Milchsäurebildung in den Muskeln sollte man von vornherein erwarten, daß, je mehr Glykogen ein Muskel enthält, desto schneller die Totenstarre eintreten würde So stellen denn auch F. OPPENHEIM und L. WACKER[1]) fest, daß mit dem vollständigen oder teilweisen Ausbleiben der postmortalen Säurebildung, das durch Kohlehydratmangel im Muskel bedingt sei, eine erheblich verringerte Intensität des Rigors einhergeht Von anderer Seite her wird dagegen berichtet, daß die Muskeln gut genährter Tiere später erstarren als diejenigen abgezehrter Ein sehr schneller Eintritt der Totenstarre wurde bei hungernden, mit Phlorhizin vergifteten Katzen beobachtet. Dextrosefütterung hatte den entgegengesetzten Effekt (LEE und HAROLD) Welche Faktoren dabei mitspielen, ist unaufgeklärt.

Weitere Beobachtungen von WACKER[2]) und seinen Mitarbeitern lehren, daß im hypoglykämischen Insulinkrampfe gestorbene Tiere eine enorm schnell einsetzende und abklingende Starre aufweisen. Der Kochextrakt derartiger Muskeln zeigte eine geringere Titrationsazidität als Alkaleszenz Auch Hungertiere zeigten eine »alkalische« Totenstarre

Durchtrennung motorischer Nerven, Halbseitendurchschneidung des Rückenmarkes, Exstirpation einer Hemisphäre verzögert im allgemeinen in den zugehörigen Muskeln den Eintritt der Totenstarre (Arbeiten des Hermannschen Laboratoriums v. EISELSBERG, v GENDRE, AUST, BIERFREUND) Vielleicht gehen von den absterbenden Nerven schwache Reize aus, welche den Eintritt der Totenstarre durch Milchsäureproduktion befördern.

In den roten Muskeln ist die Milchsäurebildung eine viel langsamere und weniger intensive als wie in den weißen. Dementsprechend setzt auch die Starre sehr viel später ein. Umgekehrt ist aber das Ausmaß der Starreverkürzung für die roten Muskeln sehr viel größer als für die weißen und ebenso auch die Hubhöhe im Tetanus. Es ergibt sich daraus, daß der Schnelligkeit und Größe der Milchsäureanhäufung zwar die Schnelligkeit des Eintrittes der Totenstarre entspricht, jedoch keineswegs das Ausmaß der Starreverkürzung. (Bekanntlich ist den sarkoplasmareichen roten Muskeln ein sehr träger, den sarkoplasmaarmen weißen ein flinker Bewegungsmodus eigentümlich.)

Auch glatte Muskeln unterliegen der Totenstarre. Der Gehalt an Milchsäure steigt rasch zu einem Höhepunkte hinan. Parallel damit geht eine schnelle Verminderung der reduzierenden Kohlehydrate[3]).

Nach Unterbrechung der Zirkulation in einer Extremität erstarren die Muskeln in derselben schneller, als in der Norm, offenbar infolge Milchsäureanhäufung. Umgekehrt wird der Eintritt der Totenstarre erheblich verzögert, wenn das Gefäßsystem mit einer indifferenten Flüssigkeit

---

[1]) F. OPPENHEIM und L WACKER, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Bd. 56, S. 990.

[2]) H. BAUR, R KUHN und L. WACKER, Münch med Wochenschr. 1924, Bd. 71, S. 169

[3]) E. F. HIRSCH, Journ. of Biol Chem 1920, Vol. 45, p 297. — P. HECHT, E MANGOLD (l. c.).

durchspült wird In stark alkalischen Lösungen (n/10—n/200 KOH oder NaOH) bleibt die Ausbildung der Totenstarre ganz aus. Sie kann jedoch noch nachträglich eintreten, wenn das Alkali beseitigt worden ist (R. F. FUCHS, OSBORNE). Das Herausdiffundieren der Milchsäure aus einem Muskel verhindert das Zustandekommen der Totenstarre[1])

Von der hemmenden Wirkung, welche der Sauerstoff sowohl auf die postmortale Milchsäurebildung als auf den Eintritt der Totenstarre ausübt, war schon früher die Rede

Der Eintritt der Totenstarre wird nach Untersuchungen aus dem GRÜTZNERschen Institute[2]) auch durch die Spannungsverhältnisse des Muskels beeinflußt Durch ein gewisses Maß von Dehnung wird der Muskel in einen Reizungszustand versetzt, der (vermutlich infolge gesteigerter Milchsäurebildung) den Eintritt der Totenstarre beschleunigt und die Intensität derselben steigert.

Wie allgemein bekannt, vermag eine Erhöhung der Temperatur den Eintritt der Totenstarre wesentlich zu beschleunigen. Wie L HERMANN seinerzeit gezeigt hat, erstarren Muskeln, die man gefrieren läßt, nach dem Auftauen fast augenblicklich unter ungewöhnlich starker Verkürzung (bei langsamem Gefrieren dagegen kann die Starre ausbleiben). Vermutlich bringt das schnelle Gefrieren gewisse Veränderungen hervor, welche den Mechanismus der Milchsäurebildung sozusagen in explosiver Weise in Tätigkeit setzen.

Die vorerwähnten Beobachtungen über »alkalische Totenstarre« (wie sie z. B bei Tieren nach Insulinkrämpfen beobachtet wird) scheinen auf den ersten Blick die ganze Säurequellungstheorie der Totenstarre über den Haufen zu werfen. Tatsächlich ist dies auch nicht im allerentferntesten der Fall Bei einem unter Krämpfen zugrunde gegangenen Tiere sind selbstverständlicherweise die Muskeln stark an Glykogen verarmt Es ist daher nur wenig Material vorhanden, aus dem Milchsäure gebildet werden könnte Es wird im Augenblicke des Todes zwar noch genug Laktazidogen vorhanden sein, um die quellbaren »Inotagmen« in den Muskelfibrillen zur Quellung zu bringen und so die Starrekontraktur auszulösen. Jener Milchsäureüberschuß aber, der bei normalen Tieren die Muskelfasern post mortem durchtränkt und ohne weiteres titrimetrisch nachweisbar ist, wird fehlen. Es ist daher leicht verständlich, daß dann eine »alkalische Totenstarre« zustande kommen kann

Die Lösung der Totenstarre

Bekanntlich erfolgt, nachdem die Totenstarre eine gewisse Zeitlang gedauert hat, ihre Lösung. Wodurch ist dieselbe nun bedingt?

Die Kuhnesche Gerinnungstheorie der Totenstarre ist nun daran gescheitert, daß sie zwar allenfalls den Eintritt, in keiner Weise jedoch die Lösung der Starre befriedigend zu erklären vermochte. Ich glaube nun, einen wesentlichen Vorzug der Säurequellungstheorie der Totenstarre (s o) darin erblicken zu dürfen, daß sie durch die einfache Annahme eines durch die Gerinnungsvorgänge eingeleiteten Entquellungsprozesses das Phänomen der Lösung der Totenstarre in ungezwungener Weise zu erklären vermag

Da der Zeitpunkt der Lösung mit dem lebhafteren Einsetzen der Fäulnis oft zusammenfällt, waren die älteren Physiologen vielfach geneigt, diese letztere als die Ursache der Lösung anzusehen. Nachdem aber bereits

[1]) H WINTERSTEIN, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1921, Bd. 191, S. 184.
[2]) W. BAUMANN, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1917, Bd. 167, S 114.

Brown-Séquard die Lösung der Starre vor Eintritt der Fäulnis beobachtet hatte, konnte Bierfreund[1]) nachweisen, daß die Lösung der Starre durch Einspritzen antiseptischer Stoffe in die Muskelgefäße nicht verhindert wird, und Karpa[2]) hat den endgültigen Beweis erbracht, daß aseptisch dem lebenden Tiere entnommene Muskeln, in sterilen Glasbehältern aufgehängt, nach normaler Lösung der Totenstarre noch steril befunden werden, daß sich diese letztere sonach unabhängig von der Fäulnis vollzieht.

Brown-Séquard und Stannius sahen nach Sistierung des Blutzuflusses totenstarr gewordene Muskeln ihre Erregbarkeit wieder gewinnen, wenn die Ligatur rechtzeitig gelöst und ein Strom arteriellen Blutes durchgeleitet wurde. Hermann[3]) beobachtete, nachdem er die Hinterbeine eines lebenden Kaninchens durch Eintauchen in Wasser von 50° starr und unerregbar gemacht hatte, nach einiger Zeit spontane Restitution. Endlich hat Simin[4]) gefunden, daß ein durch Erwärmen auf 43—47° wärmestarr gewordenes Froschherz nach ausreichender Durchströmung mit Lockescher Lösung wieder zu automatischer Pulsation gebracht werden kann und seine rhythmische Tätigkeit auch bei Abwesenheit des unterhalb 47° koagulierenden Eiweißkörpers (also Myosin und lösliches Myogenfibrin) aufnimmt.

Derartige Beobachtungen mußten den Gedanken an die Beteiligung fermentativer Vorgänge an der Lösung der natürlichen und künstlichen Muskelstarre nahelegen. Das Auftreten postmortaler Vorgänge im Muskel ist vielfach beobachtet worden. Die Angabe von Vogel[5]), daß sich der Muskelsaft aber erst durch Autolyse des Muskels bilde, wurde vom Verfasser und von Schmidt-Nielsen[6]), die reichlichen Saft aus ganz frischen Muskeln auspressen konnten, widerlegt.

Es ist eine allbekannte Tatsache, daß man aus abgelegenem Fleische viel leichter und reichlicher Saft auszupressen vermag, wie aus frischem Fleische. Es ist dies deswegen möglich, weil das durch die Milchsäure zur Quellung gebrachte Eiweiß allmählich gerinnt und dabei einer Dehydratation unterliegt. Das dabei aus seiner Bindung freigewordene Quellungswasser ist es eben, das als »Muskelsaft« in höchst augenfälliger Weise in Erscheinung tritt.

Die Lösung der Totenstarre wird durch gerinnungsbefördernde Faktoren begünstigt. Der Umstand, daß wir in einer gemäßigten Wärmezufuhr über ein Mittel verfügen, welches die Gerinnung der Muskelproteine stark begünstigt, bietet uns die Möglichkeit, obige Vorstellung durch ein experimentum crucis auf die Probe zu stellen. Falls die Lösung der Starre wirklich durch einen Gerinnungsvorgang bedingt ist, muß Wärmezufuhr gemäßigter Art die Lösung der Starre beschleunigen. Falls aber, im Sinne der alten Kühneschen Theorie, nicht die Lösung der Starre, sondern die Starre selbst durch einen Gerinnungsvorgang bedingt ist, muß gemäßigte Wärmewirkung dem Starrezustande nicht nur nicht entgegenwirken, sie muß denselben vielmehr umgekehrt steigern. Nun wußten aber bereits die alten Physiologen, daß sich die Totenstarre in der Sommerhitze schneller löst, als in der

---

1) M. Bierfreund, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1888, Bd. 43, S. 195.
2) J. Karpa, Pflügers Arch. f. ges. Physiol. 1906, Bd. 112, S. 199.
3) Hermann, Berlin 1867, S. 72.
4) A. N. Simin, Zentralbl. f. Physiol. 1904, Bd. 18, S. 89.
5) R. Vogel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902, S. 292.
6) S. Schmidt-Nielsen, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 182.

Winterkalte. Der beschleunigte Einfluß der Brutofenwärme auf die Lösung der Starre konnte von mir und E. LENK an Beispielen chemischer Starre, von BIERFREUND (l. c.) an totenstarren Kaninchen dargetan werden.

Eine Lösung der Muskeleiweißgerinnsel kann nicht durch Milchsäureanhäufung erfolgen. Jedoch überdauert beim normalen Ablaufe der Totenstarre (nach WACKER) die Aziditätszunahme die Starrelösung. Dagegen dürfte die Milchsäure bei dem »Zerquellungsvorgange« (s. u.) beteiligt sein.

Nach erfolgter Lösung der physiologischen Totenstarre kann zwar noch die Wärmestarre (s. u.), nicht aber die chemische Starre (s. u.) eintreten.

Wie bereits früher hervorgehoben worden ist, hat H. H. WEBER im Laboratorium von H. WINTERSTEIN die wichtige Tatsache festgestellt, daß das Absinken der osmotischen Quellungskurven, das von mir und E. LENK (l. c.) als Entquellungsvorgang gedeutet worden ist, mit einer Desintegration des Muskels und mit dem Austritte erheblicher Eiweißmengen einhergeht. Wenn WEBER nun weiter zur Anschauung gelangt, die Lösung der Totenstarre erfolge nicht durch Entquellung, vielmehr ausschließlich durch Zerquellung (Strukturzerstörung)[1], so vermag ich ihm in diesem Punkte nicht zuzustimmen. Es scheint mir vielmehr, wie erwähnt, zur Zeit die Auffassung am meisten für sich zu haben, daß das Absinken der Quellungskurven einerseits, die Lösung der Starrekontraktur andererseits auf eine Kombination von Entquellungs-(Entionisierungs-)vorgängen mit Desintegrations-(Zerquellungs-)vorgängen zu beziehen sei. GERLACH[2] kommt nach kritischer Erörterung der verschiedenen Totenstarretheorien zu der Schlußfolgerung: »Jedenfalls scheint unter diesen Theorien die Säurequellungstheorie von FÜRTH-LENK die am besten gestützte zu sein.«

Andere Starreformen[3].

Säurestarre

Bereits KÜHNE (1859) hat beim Eintauchen von Muskeln in verdünnte Säurelösungen Kontrakturen beobachtet, welche einen Verlust der Erregbarkeit zur Folge hatten und direkt in den Zustand der Totenstarre übergingen. Derartige Beobachtungen sind später in den verschiedensten Modifikationen sowie in jüngster Zeit mit besonderer Sorgfalt im Laboratorium A. BETHES ausgeführt worden. Dabei wurden die Muskeln teils in ein Säurebad getaucht, teils aber mit einer säurehaltigen Flüssigkeit perfundiert. Die Verhältnisse erscheinen hier noch durchaus nicht durchsichtig. Auf der einen Seite sehen wir, daß z. B. Froschmuskeln gegen Säure derart empfindlich erscheinen, daß selbst $m/_{10000}$ HCl noch eine Kontraktur auszulösen vermochte; auf der anderen Seite braucht selbst Perfusion mit starken Säuren durchaus nicht immer einen Starrezustand herbeizuführen. Selbst wenn der Muskel sich bis zur Tetanushöhe kon-

---

[1]) Nach STÜBEL besitzt der normale Muskel eine zusammengesetzte Querstreifung: in der Mitte der isotropen Schicht eine Zwischenscheibe. Diese verschwindet bei der Starre und macht einer einfachen Querstreifung Platz, was als eine Folge der Verflüssigung von Strukturen gedeutet wird.

[2]) W. GERLACH, Lubarsch-Ostertags Ergebn. 1923, Bd. 20 II.

[3]) Vgl. die einschlägige Literatur nebst eingehender Diskussion bei O. v. FÜRTH, Asher-Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S. 462—468. — Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S. 354—355. — O. RIESSER, Bethe-Bergmann-Embdens, Handb. d. Physiol. 1925, Bd. 8, S. 217—245, 251—259.

trahiert hat, kann die Reversibilität eine vollständige sein. Sie bleibt dagegen aus, wenn der Muskel einmal trüb und weiß geworden ist (Eiweißgerinnung bzw Fällung). Ich stelle mir vor, daß dabei, ähnlich wie bei der Wärmestarre (s u.) die quellbaren Formelemente innerhalb einer geronnenen Masse eingebettet und fixiert werden; und selbst wenn sie hinterher infolge Gerinnung etwa einer Entquellung anheimfallen, wird der Verkurzungszustand dennoch nicht mehr ruckgangig werden Ich habe dabei folgenden Vergleich gebraucht: Wird ein aktiv gebeugter Arm mit einem Gipsverbande umkleidet, so wird er, sobald der Gips erhärtet ist, in der Beugestellung verharren müssen, auch wenn die Muskeln, welche die Beugung herbeigeführt hatten, innerhalb des Verbandes längst wieder erschlafft sind Unter Umständen können auf die Säurekontrakturen noch Zuckungen superponiert werden. Auf eine maximale Säurekontraktur kann noch eine Chloroformkontraktur superponiert werden. Bei ersterer wird die Größenordnung der Spannung der Totenstarre erreicht, bei letzterer dagegen die Größenordnung des Tetanus. BETHE meint daher, die Milchsäureanhäufung könne zwar für die Totenstarre verantwortlich gemacht werden, die Milchsäure aber nicht die eigentliche »Verkürzungssubstanz« sein. (Er vermutet den Übergang des Laktazidogens in eine »Verkürzungssubstanz«, welche dann erst beim Restitutionsvorgange in Milchsäure übergehen soll)

Ähnlich wie die quergestreiften reagieren auch die glatten Muskeln bereits auf geringe Säuremengen.

Die ischämische Muskelkontraktion ist in dem Sinne gedeutet worden, daß es infolge Sauerstoffmangels zu Milchsäureanhäufung und infolgedessen zu einer Säurekontraktur komme.

Die Säuren wirken aber auch auf die bindegewebigen Elemente (Sarkolemm, Perimysium und Endomysium ein. BOTTAZZI[1]) vermutet, daß Dauerkontrakturen, wie sie z B nach Dezerebration bei Katzen beobachtet werden, mit einer Verkurzung bindegewebiger Formelemente unter der Einwirkung minimaler Milchsäuremengen zusammenhängen könnten.

Nach VERZÁR[2]) verläuft die Säurekontraktur im Gegensatze zur natürlichen Kontraktion mit einer sehr geringen Spannung (während eine durch Eiweißfällung erzeugte Kontraktur eine bedeutende Spannung erzeugt, sowie eine größere Arbeitsleistung als der größten maximalen natürlichen Arbeitsleistung entspricht).

Die Totenstarre zeige eine gewisse Ähnlichkeit mit der Säurekontraktur; die natürliche Kontraktion dagegen zeige wesentliche Verschiedenheiten.

Chemische Starre

Man weiß seit langer Zeit, daß zahlreiche chemische Substanzen, welche die Muskeleiweißkörper direkt fällen und zur Gerinnung bringen, geeignet sind, Muskeln bei unmittelbarer Berührung in einen Zustand hochgradiger Starre zu versetzen[3]). Hierher gehören das Chloroform (COZE), die Alkohole, Äther, das monobromessigsaure Natron (POHL), die Sulfosalizylsäure (FÜRTH und LENK), das Veratrin, das Koffein (JOHANNSEN und SCHMIEDEBERG), manche Xanthinbasen (MODICA), das Chinin (SANTESSON), das Natriumperchlorat (KERRY und ROST) u. a

---

[1]) F. BOTTAZZI (Neapel), Abstr. Internat. Congr of Physiol Edinburgh 1923

[2]) F. VERZÁR, J. BÖGEL und W. SZANYE, Biochem Zeitschr 1922, Bd 132, S 81.

[3]) Vgl die einschlägige Literatur bei O. v FÜRTH. Asher-Spiros Ergebn 1919, Bd. 17. — Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S 355—357 und bei R HEINZ, Handb. d. exp Pathol. und Pharmakol. 1. Hälfte, 1905, Bd. 1, S. 576—587.

Die von F. B HOFMANN und ROSSI an den Beispielen der Chloroform- und Ätherstarre durchgeführte Analyse derartiger Starreformen lehrt, daß dabei zwei Stadien, ein reversibles und ein irreversibles, deutlich unterschieden werden können. Ich glaube dargetan zu haben, daß die Koagulationsstarre im Grunde genommen eine Quellungsstarre sei, wobei der Verkürzungszustand durch die Gerinnung in irreversibler Weise fixiert wird, und daß die Gesamtheit der auf den ersten Blick widerspruchsvollen und verwirrenden Erscheinungen der chemischen Starre sich aus dem Ineinandergreifen von drei mannigfach kombinierten Faktoren ungezwungen erklären läßt: Der Säurequellung gewisser Elemente der Muskelfaser, der Fixation der dadurch hervorgerufenen Kontraktur durch Eiweißgerinnung, sowie der Dehydratation der gequollenen Elemente bei fortschreitender Gerinnung, welche einen Erschlaffungsvorgang zur Folge hat

Daß eine Reihe von Giften, welche Muskelstarre und Muskelgerinnung hervorrufen (wie Coffein, Veratrin, monobromessigsaures Natrium, Chinin, Natriumperchlorat), eine explosive Milchsäurebildung innerhalb der Muskelsubstanz auslösen, ist von RANSOM in Cambridge gezeigt worden. Auch die »Arbeitsstarre« fügt sich diesem Gedankengange ungezwungen ein, nämlich die Tatsache, daß manche Gifte, wie monobromessigsaures Natron (J. POHL) und das Chinin (SANTESSON) einen Muskel nur dann starr machen können, wenn er vorher Arbeit geleistet hat

In bester Übereinstimmung mit obiger Auffassung steht meine und meines Freundes EMIL LENK Beobachtung, daß die (durch Chloroform, Chinin, Sulfosalizylsäure, Chlorkalzium hervorgerufene) chemische Starre (analog der physiologischen Totenstarre) durch einen gerinnungsbefördernden Faktor, wie die Brutofenwärme, nicht etwa gesteigert, vielmehr umgekehrt aufgehoben werde

Dagegen scheinen neue Untersuchungen aus dem Laboratorium BETHES in dem Sinne zu sprechen, daß Chloroform und ähnliche Substanzen nicht erst indirekt durch Auslösung einer maximalen Milchsäurebildung, sondern direkt auf die kontraktile Substanz einwirken.

Auffallend erscheint zunächst das Verhalten der Rhodanate und Salizylate [1] gegenüber dem Muskel Auf der einen Seite erscheint die Wirkung eine so augenfällige, daß ein mit Rhodankalium behandelter Froschmuskel unter Umständen weiß und geronnen aussieht, wie ein wärmestarrer Muskel Auf der anderen Seite kann man die Muskeln von Kaninchen und Fröschen von der Aorta aus mit einer 10%igen Rhodannatriumlösung durchtränken, ohne auch nur eine Andeutung von Starre zu bemerken. Bei der Prüfung der Wadenmuskulatur lebender Katzen durch ergographische Versuche ergab sich nicht nur keine Herabminderung, sondern sogar eine sehr bedeutende Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Muskels unter der Einwirkung derartiger Salze

Ein ähnliches Verhalten dem Muskel gegenüber weisen Jodide, Kalzium- und Bariumsalze auf

An überlebenden Arterienstreifen bewirken Rhodanate und Jodide Kontraktion, Azetate, Tartrate und Zitrate dagegen Dehnung[2].

Im allgemeinen kann man bei derartigen Starreformen drei Phasen unterscheiden
1. Phase Explosive Milchsäurebildung, welche die Säurequellung gewisser Formelemente und dementsprechend eine reversible Kontraktur auslöst
2 Phase. Fixation der Kontraktur durch Eiweißabscheidung in der Umgebung

[1]) KÜHNE, BRODIE und RICHARDSON, O. v FÜRTH und C SCHWARZ, SCHWENKER, JENSEN, LANGLEY

[2]) F PH. ELLINGER (Med Klin. Frankfurt), Pflügers Arch 1926, Bd. 211, S. 548.

der quellbaren Elemente, daher irreversible Kontraktur. 3. Phase: Fortschreitende Eiweißgerinnung und Desintegration, welche eine Lösung der Starre bewirkt

Kalisalze, die nicht eiweißfällend wirken, vermögen anscheinend als »Protoplasmagifte« eine explosive Milchsäurebildung auszulösen und Muskeln in einen Zustand langdauernder Kontraktion zu versetzen.

Dem Fluornatrium geht das Vermögen, Muskeleiweißkörper zur Gerinnung zu bringen, völlig ab Dennoch ist es imstande, eine Muskelstarre höchsten Grades zu erzeugen. Es dürfte sich hier um das typische Beispiel einer Quellungsstarre ohne Interferenz von Gerinnungserscheinungen handeln Die durch Koffein und Chinin hervorgerufene Muskelkontraktur geht mit einer starken Abnahme des Laktazidogens einher Es kommt zu einer Säureanhäufung im Muskel und zur Säurekontraktur. Anders soll sich dagegen angeblich [1]) die Monobromessigsäure-Kontraktur verhalten, insofern dabei weder der Gehalt an Milchsäure noch an freier Phosphorsäure in den Muskeln gesteigert erscheint (im Gegensatze zur Wärme-, Chloroform- und Koffeinstarre) Diese Starre soll also nicht durch Säurequellung bedingt sein Es widerspricht dies aber der oben erwähnten Beobachtung RANSOMS, der auch bei dieser Art von Muskelstarre explosive Milchsäurebildung beobachtet hatte.

Zu interessanten Ergebnissen haben neuere Untersuchungen über die Wirkung spezifischer Muskelgifte auf leblose Kolloide geführt. So fand PIETROWSKI im Freiburger pharmakologischen Institut, daß Strophantin vermöge seiner großen »Oberflächenaktivität« eine Fällung in kolloidalen Systemen hervorbringt. In optisch leeren Goldlösungen bringt es Ultrateilchen zum Vorscheine Auf Gelatine wirkt es entquellend Vermutlich, meint er, sei die tonussteigernde Wirkung auf den Herzmuskel durch eine Schrumpfung der Faseroberfläche bedingt Bei Digitalisvergiftung hat RHODE eine vermehrte Säuerung nachgewiesen P vermutet, daß die Tonussteigerung mit einer Quellung des Zellinneren durch Säuerung und einer Schrumpfung der Zelloberfläche einhergehe Nach RIESSER und NEUSCHLOSS beeinflussen die verschiedensten Muskelgifte (Veratrin, Strophantin, Digitalin, Chinin, Koffein, Nikotin, Atropin, Novokain) die Viskosität einer Gelatinelösung, sei es im Sinne einer Quellung, sei es im Sinne einer Entquellung. Gifte, die keinerlei Beziehungen zur kontraktilen Substanz aufweisen, lassen auch die Viskosität unbeeinflußt Veratrin einerseits, Atropin und Novokain andererseits präsentieren sich auch in ihrer Wirkung auf Gelatine als Antagonisten Das Veratrin scheint die Durchlässigkeit der Grenzschichten zu beeinflussen [2])

Nach O. MEYERHOF [3]) koinzidiert bei der Koffein- und Chloroform-Kontraktur, ebenso wie bei der natürlichen Zuckung und bei der elektrischen Muskelreizung die Milchsäurebildung mit der Spannungsentwicklung. Beides kann durch Novokain gehemmt werden. Bei der Azetylcholin-Kontraktur, die fast ohne Spannung einhergeht, wird überhaupt keine Milchsäure gebildet.

Blausäure fördert die Säurebildung, sowie den Eintritt und die Lösung der Totenstarre.

Die Wärmestarre.

Wird ein Muskel erwärmt, so gerinnt bei einer gewissen Temperatur das innerhalb der Sarkolemmschläuche der einzelnen Muskelfasern im flüssigen oder halbflüssigen Zustande enthaltende Muskelplasma Diesem

---

[1]) A SCHWARTZ und A. OSCHMANN Straßburg), Compt. rend Soc de Biol. 1925, Vol. 92, p. 169.

[2]) O. RIESSER u. S. M. NEUSCHLOSS, Arch f. exper. Pathol. 1922, Bd. 93, S 163, 179 — S. M NEUSCHLOSS, Pflügers Arch. f ges Physiol 1922, Bd. 197, S 235; 1922, Bd. 94, S 190 G PIETROWSKI, Pflügers Arch. f. ges Physiol. 1918, Bd. 172, Biochem Zeitschr. 1919, Bd 98; Arch f. exper. Pathol. 1920, Bd. 85 — J. IKADA, Acta scholae med Kioto 1921, Vol. 5, Ber. ges. Phys. Bd 16, S. 161 — O RIESSER, Zeitschr. f. phys Chem. 1923, Bd. 130, S. 176. — G. HIN (Labor. v. BETHE), Pflügers Arch. f. ges Physiol. 1924, Bd. 202, S 144 G. ENGEL (Greifswald), ebenda 1925, Bd. 207, S. 533. — O SCHWARTZ et A. OSCHMANN, C. R soc de. biol 1925, Vol 92, p. 169.

[3]) O. MEYERHOF, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 392.

Gerinnungsvorgange entspricht der Übergang des Muskels in einen Zustand hochgradiger Starre. Dieselbe außert sich nach physikalischer Richtung hin in einer Verkürzung, Trubung und Unerregbarkeit des Muskels, in einer Verringerung seiner Dehnbarkeit, in einer Herabsetzung seiner Elastizität und Festigkeitsgrenze.

Kuhne hatte festgestellt, daß Warmbluter bei 47—50°, Frösche aber bereits bei 35—40° wärmestarr werden Dieser Unterschied hat durch Abweichungen in der Gerinnbarkeit der Plasmaproteine seine einfache Erklärung gefunden

Durch den Eintritt der Wärmestarre werden (vgl. Vorl. 17) auch die naturlichen Grenzen bestimmt, welche dem Tierleben bei hohen Temperaturen gesetzt sind.

Beim Eintritte der Wärmestarre vollzieht sich ein Gerinnungsvorgang Diese Erscheinung ist so augenfällig, daß es geradezu unvermeidlich war, beide Erscheinungen in einen unmittelbaren kausalen Zusammenhang zu bringen und anzunehmen, die Gerinnung sei die direkte Ursache der Starre So galt denn ebenso wie fur die physiologische und chemische Starre, auch für die Wärmestarre viele Jahrzehnte lang das anscheinend selbstverstandliche, wie wir jedoch bereits auseinandergesetzt haben, tatsächlich irrtumliche Dogma, jeder Starrezustand sei durch einen Gerinnungsvorgang innerhalb des Muskels bedingt.

Wird ein Muskel langsam erwarmt, so beobachtet man eine stufenweise Verkürzung desselben, welche von zahlreichen Beobachtern studiert worden ist. Diese Verkurzungsstufen schienen mit den Koagulationstemperaturen der einzelnen Muskeleiweißkorper ubereinzustimmen[1]) Alle diese Folgerungen sind durch Untersuchungen von Edward B. Meigs[2]) umgestoßen worden· dieser ist zu dem Resultate gelangt, daß die Muskeleiweißkörper unter gewissen Bedingungen zur Gerinnung gebracht werden können, ohne daß sich daraus eine entsprechende Verkurzung ergibt Andererseits können Muskeln, deren Eiweißkörper vollstandig koaguliert worden sind, noch eine Wärmeverkürzung zeigen.

Wird ein Froschmuskel langsam erwärmt, so beginnt er sich jenseits 20° zu verkurzen und geht etwa bei 40° in den Zustand der Wärmestarre uber. Der zwischen den normalen Zustand und die Wärmestarre eingeschobene Zwischenzustand der »thermischen Dauerverkurzung« ist mehrfach, am eingehendsten aber von P. Jensen[3]) studiert worden.

Es kommt bei Wärmeeinwirkung auf den Muskel schon unter 40° zu einer explosiven Milchsäurebildung. Nach Fletcher ist eine mehrstündige Erwärmung auf 40° ein geeignetes Mittel, um zum mindesten einen großen Teil jener Milchsäuremenge, welche der Muskel überhaupt zu liefern vermag, zur Entwicklung zu bringen. Vom Standpunkte der Säurequellungstheorie der Starreverkürzungen liegt es sehr nahe, sich vorzustellen, daß die thermische Verkürzung durch die Quellung gewisser Formelemente des Muskels infolge Milchsäureanhäufung hervorgerufen werde. Die dabei erfolgende Formänderung des Muskels wird bei höherer Temperatur durch die massenhafte Gerinnung der Eiweißkörper innerhalb des Muskels fixiert, derart, daß auch eine folgende etwaige Entquellung der betreffenden Formelemente, sobald diese

---

[1]) Vgl die Literatur bei O. v. Fürth, Asher-Spiro 1919, Bd. 17, S. 475

[2]) E. B. Meigs, Americ. journ. of physiol. 1909, Vol 24, p. 178.

[3]) P. Jensen, Pflügers Arch. 1915, Bd 160, S. 333.

selbst gerinnen, nicht mehr imstande sein wird, eine Erschlaffung des Muskels herbeizuführen.

Die Wärmeverkürzungsstufen des Muskels bei höheren Temperaturen sind anscheinend nicht in erster Linie durch Gerinnungsvorgänge der Muskeleiweißkörper bedingt, vielmehr — abgesehen von der vorerwähnten thermischen Verkürzung — durch Veränderungen fibröselastischer Muskelelemente. Die jenseits 62° auftretende Kontraktion scheint sich nur im Bindegewebe abzuspielen; sie tritt auch bei bereits entwickelter Totenstarre noch auf.

Bottazzi faßt die Sache so auf, daß Temparaturerhöhung die Laktizidogenspaltung beschleunigt. Die dabei auftretenden Säuren bringen die Proteine näher an den isoelektrischen Punkt heran. Dabei erfolgt eine Verminderung der Dispersität. Ein derartiger Prozeß ist mit einer Umwandlung von Oberflächenenergie in Bewegung verbunden[1]. So kommt die Wärmekontraktur zustande. Bei weiterer Wärmeeinwirkung beginnt aber die Ausflockung der Muskelproteine und die reversible Wärmekontraktur geht in die irreversible Wärmestarre über. Auch die Kältestarre hängt mit der Milchsäurebildung zusammen, welche erst während des Auftauens einsetzt. Dieselbe scheint der Milchsäurebildung, welche durch mechanische Mißhandlungen oder hohe Temperaturen ausgelöst wird, ganz analog zu sein.

---

[1]) Eine derartige Deutung steht einer Auffassung nahe, der auch Meyerhof und Hill zuneigen. Dieselbe räumt einer Entionisierung der Muskelproteine durch die entstehende Milchsäure eine zentrale Stellung ein und setzt der Hypothese der Quellung (s. u. S. 287) eine Hypothese der Entquellung oder Entionisierung gegenüber. Auch eine solche Deutung hat sicherlich vieles für sich. Man wird nicht übersehen dürfen, daß sehr vieles, was für die Säurequellungstheorie angeführt werden kann, ganz ebensogut für eine Säureentionisierungstheorie gelten mag. Das beiden Theorien gemeinsame ist eben eine physikalische Veränderung der Muskelproteine durch die Milchsäure in statu nascendi, dieselbe möge sich nun im Sinne einer Ionisierung oder Entionisierung vollziehen. Wenn ich für meine Person die Quellungshypothese bevorzuge, so geschieht dies vor allem deswegen, weil es mir einstweilen trotz vielen Nachdenkens nicht gelungen ist, mir an einem mit Entquellung arbeitenden Modelle ein Arbeitseffekt grob mechanisch zurechtzulegen. (Die Vorstellung, daß es sich bei der Kontraktion um die Verkürzung eines durch Gerinnung entstandenen elastischen Netzwerkes handle, halte ich für höchst unbefriedigend.) Wohl aber konnte ich mir einen durch Entionisierung des Myosins herbeigeführten Oberflächenspannungseffekt (s. u. S. 283) sehr wohl denken. Wenn freilich in jüngster Zeit Wöhlisch und Schriever (Zeitschr. f. Biol. 1925, Bd. 83, S. 265) die Quellungstheorie der Totenstarre und Kontraktion kurzweg als »unhaltbar« abtun wollen, so lege ich dagegen energisch Verwahrung ein. Keines der von ihnen angeführten Argumente ist irgendwie beweisend! Es ist ganz unrichtig, daß jede Säurequellung (Ionisierung) von Eiweiß irreversibel sein müsse. Die von Hill im Momente der Kontraktion festgestellte Viskositätssteigerung soll angeblich auf Gerinnung beruhen. Nun wissen wir aber umgekehrt, daß nicht Gerinnung, sondern Quellung mit Viskositätssteigerung einhergeht. Wöhlisch legt den größten Wert darauf, daß das Myosin als »Verkürzungsproteid« unter allen Muskelproteinen den schwächsten Säurecharakter aufweist. Doch auch dies ist nach Quagliarillo recht fraglich (s. o. S. 238). So einfach sind diese schwierigen Dinge nicht zu erledigen! Ich werde die Entionisierungstheorie sicherlich ohne jeglichen Eigensinn gerne willkommen heißen, sobald sie bewiesen sein wird. Vorläufig ist dies aber nicht der Fall!

XX. Vorlesung.

Kohlehydratstoffwechsel und Gaswechsel des Muskels — Energetik.

Glykogen.

Wir beginnen mit dem Kohlehydratbestande des Muskels. Hier kommen zwei wesentliche Faktoren in Betracht· der Traubenzucker und das Glykogen. Eine kurze Charakteristik des letzteren habe ich Ihnen bereits in einer früheren Vorlesung gegeben. Heute wollen wir nun hören, was wir im wesentlichen über die physiologische Rolle und Bedeutung des Muskelglykogens wissen[1])

Zwar enthält auch der Muskel, ebenso wie alle anderen tierischen Organe und Körperflüssigkeiten, ein wenig Zucker. Die Hauptmenge des Kohlehydratbestandes im Muskel ist aber nicht als Zucker, sondern als kolloides Reservekohlehydrat, nämlich als Glykogen, vorhanden, welches durch die Wirkung diastatischer Fermente außerordentlich leicht in Traubenzucker umgewandelt wird. Spuren von Maltose und dextrinartigen Produkten, die gelegentlich im Muskel angetroffen worden sind, können als Zwischenprodukte des Verzuckerungsvorganges gelten

Kurze Zeit nachdem, um die Mitte des vorigen Jahrhunderts (1857), das Glykogen in der Leber unabhängig voneinander von CLAUDE BERNARD sowie von V. HENSEN entdeckt worden war, hat man es auch in den Muskeln aufgefunden und in seiner Bedeutung als Reservekohlehydrat erkannt. Die Ausarbeitung eines quantitativen Glykogenbestimmungsverfahrens durch ERNST BRÜCKE eröffnete die Möglichkeit einer genaueren Erforschung der Rolle des Glykogens im Haushalte der Muskeln.

Der Glykogengehalt der Muskeln ist außerordentlich veränderlich Während menschliche Muskeln beim Erwachsenen 0,4—0,7%, beim Neugeborenen 0,8—1,9% enthalten, hat E PFLUGER in Pferdemuskeln 0,6—2,5% gefunden.

P. SCHENKS[2]) neue Analysen ergaben für Hundemuskeln:

	Herz	Skelettmuskeln
Glykogen	0,36—0,54%	0,46—0,57%
»Zwischenkohlehyrate«	0,10—0,13%	0,10—0,13%
Gesamtkohlehydrat	0,56—0,75%	0,56—0,75%

In den Muskeln überreichlich ernährter Hunde ist jedoch bis 4,7% Glykogen angetroffen worden[3]).

---

[1]) In bezug auf die umfangreiche **Literatur** dieses Gegenstandes verweise ich auf meine Artikel »Über chemische Zustandsänderungen des Muskels« in Ergebn d Physiol. Bioch. Teil II. 1903, S 586—589 und »Chemie des Muskelgewebes« im Handb. d. Biochemie, herausg. von Oppenheimer 1909. II, Bd. 2, S. 259—263. Daselbst, neue Aufl 1924, Bd 8, S. 31—39.

[2]) P. SCHENK (Marburg), Pflügers Arch. 1924, Bd. 202, S. 308, 315, 329.

[3]) Z. GRUZEWSKA et FAURET FRÉMIET, C R. 1924. Vol. 173, p. 254.

Beziehung des Glykogens zur Muskeltätigkeit.

Nachdem RANKE die Tatsache einer Zuckerbildung in der Muskelsubstanz beim Tetanus bemerkt hatte, vermochte zuerst NASSE und sodann eine Reihe von Beobachtern festzustellen, daß der Glykogenbestand des Muskels bei seiner Arbeitsleistung eine Abnahme erfährt. Das Ersatzmaterial für das verbrauchte Glykogen wird innerhalb des lebenden Körpers dem Muskel auf dem Blutwege in Form von Zucker zugeführt. Wird ein überlebendes Katzenherz mit zuckerhaltigen Salzlösungen durchspült, so kann man das Verschwinden des Zuckers direkt nachweisen. Bleibt der Zustrom von Zucker (etwa beim protrahierten Hungerzustande) aus, so muß der Muskel naturgemäß an Glykogen verarmen. Es scheint jedoch, daß auch der völlig glykogenfreie Muskel noch zur Arbeitsleistung befähigt ist, vermutlich deswegen, weil der Muskel, nach Erschöpfung seiner Vorräte an Reservekohlehydrat, imstande ist, Zucker aus Eiweiß neu zu bilden. Der Herzmuskel, dessen Tätigkeit für den Organismus ja lebenswichtig ist, büßt bei starker Arbeit sein Glykogen langsamer ein, als die Skelettmuskulatur, und ist befähigt, seinen Kohlehydratvorrat auch noch aus einem sehr zuckerarmen Blute zu ergänzen. Überhaupt ist die funktionelle Wertigkeit der Muskulatur für die Ergänzung und Behauptung ihres Glykogenbestandes von Bedeutung. So zehrt z. B. die rote, stark in Anspruch genommene Schenkelmuskulatur des Huhns ihren Glykogenvorrat viel schneller auf, als die weiße, wenig tätige Brustmuskulatur.

Postmortaler Glykogenschwund.

NASSE hat im Jahre 1869 die wichtige Entdeckung gemacht, daß die Menge des Glykogens in den Muskeln nach dem Absterben derselben eine schnelle Abnahme erfährt, insofern dasselbe durch die Wirkung eines diastatischen Fermentes einer schnellen Verzuckerung anheimfällt. Will man daher über die Menge des in einem frischen Muskel enthaltenen Glykogens Aufschluß erhalten, so muß man denselben unmittelbar nach Entnahme aus dem lebenden Körper abkochen, um das diastatische Ferment alsbald unwirksam zu machen. Der postmortale Glykogenschwund vollzieht sich zwar auch unabhängig von der Tätigkeit überlebender Zellen, wird jedoch durch Blut- und Sauerstoffzufuhr erheblich beeinflußt und ebenso, wie wir dies auch bei anderen Fermenten zu sehen gewohnt sind, durch mäßige Temperatursteigerung in charakteristischer Weise gesteigert. Aus dem Herzen schwindet das Glykogen post mortem schneller, als aus anderen Organen.

Länger dauernder Hunger führt eine Verarmung der Muskeln an Glykogen herbei. Verschiedene Tiergattungen verhalten sich in dieser Hinsicht sehr verschieden; so soll es bei Kaninchen nur einige Tage, bei Hunden einige Wochen dauern, bis ihre Muskeln durch Hunger ganz oder nahezu glykogenfrei werden, während bei Fröschen, die den ganzen Winter hindurch gehungert haben, das Glykogen erst gegen das Frühjahr zu bis auf Spuren verschwindet.

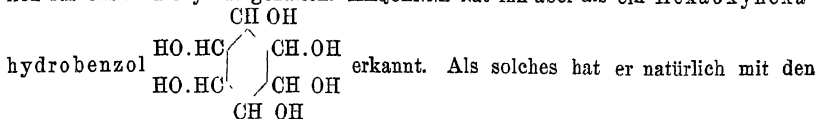
Pathologischer Glykogenschwund.

Ich möchte noch in aller Kürze bemerken, daß wir zahlreiche pathologische Zustände kennen, welche einen schnellen Glykogenschwund bewirken; so z. B. das Fieber, viele Vergiftungen, vor allem aber die verschiedenen künstlichen Diabetesformen, wie den Zuckerstich, den Pankreas-Phlorhidzin- und Adrenalin-Diabetes. Von allen diesen Dingen soll aber erst bei der Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels ausführlich die Rede sein.

Inosit.

Unter den stickstofffreien Extraktivstoffen des Muskels findet sich, allerdings in nur geringen Mengen, der Inosit, eine Substanz, von der man früher mehr Aufhebens

gemacht hat, als sie verdienen mag. Der von SCHERER entdeckte Inosit hat die Formel $C_6H_{12}O_6 + H_2O$ und wurde deswegen und wegen seines süßlichen Geschmackes anfänglich für ein Kohlehydrat gehalten. MAQUENNE hat ihn aber als ein Hexaoxyhexa-

```
               CH OH
        HO.HC/    \CH.OH
hydrobenzol |      |
        HO.HC\    /CH OH
               CH OH
```

erkannt. Als solches hat er natürlich mit den Kohlehydraten nicht das mindeste gemeinsam; auch reduziert er nicht nach Art des Zuckers. Zu seiner Erkennung dient die Scherersche Inositprobe, welche auf der Oxydation des Inosit zu Rhodizonsäure (einem Dioxydichinoyl $C_6(O_2)(O_2)(OH)_2$) beruht Wird Inosit in einer Schale mit Salpetersaure abgeraucht und der Rückstand sodann, nach Befeuchten mit etwas Ammoniak und Kalziumchloridlösung, neuerlich abgedunstet, so tritt eine rosenrote Färbung auf. Die physiologische Bedeutung des Inosits ist dunkel Wir werden später hören, daß er möglicherweise zum Phosphorsäurestoffwechsel in Beziehung steht[1])

Gaswechsel der Warmblütermuskeln.

Systematische Versuche, den Gaswechsel intakter Säugetiermuskeln[2]) zu messen, reichen bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück, wo der große Physiologe CARL LUDWIG die Blutgasanalyse nach Durchströmung der Hinterbeine von Hunden mit defibriniertem Blute ausgeführt hat Später hat v. FREY mit verfeinerter Technik und mit Durchströmung der ganzen hinteren Körperhälfte der Versuchstiere gearbeitet. Große Bewunderung erregten seinerzeit die Versuche von CHAUVEAU und KAUFMANN; diese wurden an den Kaumuskeln und dem Levator labii superioris lebender Pferde in Verbindung mit Blutgasanalysen und der Messung der Geschwindigkeit des Blutstromes ausgeführt. Neuere Untersuchungen rühren von H ELIAS (aus Hofmeisters Laboratorium), sowie von F. VERZÁR her. Auf Grund derselben dürfte die Kohlesäureproduktion des ruhenden Säugetierskelettmuskels mit 2—8 ccm CO_2 pro Kilo Muskel und Minute zu bewerten sein. Bei der Tätigkeit ist bis 53 ccm CO_2 gefunden worden: für das schlagende Säugetierherz[3]) zwischen 30—80 ccm CO_2, für den in Ringerscher Lösung überlebenden Katzendarm[4]) 6—8 ccm CO_2.

Gaswechsel der Kaltblütermuskeln

Der Gaswechsel der Froschmuskulatur ist im Verlaufe der letzten Jahre in systematischer Weise von O. MEYERHOF[5]) studiert worden, und zwar im Zusammenhange mit den Problemen des Kohlehydrat- und Milchsäureumsatzes im Muskel. Wir wollen damit beginnen, uns die wesentlichsten Resultate dieser wichtigen Untersuchungen, durch die unser Einblick in den Stoffwechsel des Muskels außerordentlich gefördert worden ist, klar zu machen.

Es wurde zunächst die Atmung fein zerschnittener Froschmuskeln studiert. Die Atmungsgröße von ruhenden, intakten

---

1) Dem Inosit nahe verwandt scheint der Mytilit zu sein, eine aus den Schließmuskeln von Mytilus edulis isolierte Substanz von der Zusammensetzung $C_6H_{12}O_6 \cdot 2H_2O$

2) **Eingehende Literatur** bei J. BARCROFT, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd 7, S 703 — A. LOEWY, Oppenheimers Handb 1. Aufl. 1913, Ergänzungsbd S 201—217. — F VERZÁR, Ergebn d. Physiol. 1916, Bd 15, S 1. — O FÜRTH, Oppenheimers Handb. 1924, Bd 8, S 39—44.

3) Versuche von BARCROFT-DIXON, BRODIE CULLIS, STARLING, LOVATT-EVANS, GAYDA, ROHDE.

4) Versuche von O. COHNHEIM und PLETNEW.

5) O. MEYERHOF, Pflügers Arch 1919, Bd. 175, S. 21, 92; 1920, Bd. 182, S. 232, 292, 1920, Bd 185, S. 11; 1921, Bd. 188, S. 114; 1921, Bd 191, S 128; 1922, Bd. 195, S. 22. — Vgl auch die Abschnitte über Thermodynamik in Bethes Handb. d. Physiol. 1925, Bd 8 I, S 500—529; und über Atmung und Anaërobiose des Muskels, ebenda S 476—499.

Froschmuskeln in Ringerlösung bei 22° und bei Zufuhr von reinem Sauerstoff wird pro 1 g und 1 Stunde mit 30—48 cmm O_2 festgestellt Es bedeutet dies 0,5—0,8 ccm pro Kilo Muskel und Minute.

Durch Zerkleinerung des Muskels wird die Atmung enorm gesteigert und beträgt unter optimalen Bedingungen (sehr feine Verteilung und Aufschwemmung in mit KH_2PO_4 isotonisch gemachtem Muskelpreßsafte) pro 1 g und 1 Stunde 400—540 cmm O_2, was dem 12fachen Werte des intakten Muskels entspricht. Unter Umständen kann die Atmung 7 Stunden lang auf konstanter Höhe bleiben. Es scheint, daß Phosphat, unabhängig von der Wasserstoffzahl einen spezifisch gunstigen Einfluß auf die Atmung ausübt. Der respiratorische Quotient ist dabei annähernd = 1.

Die durch erschöpfende Wasserextraktion atmungsunwirksam gemachte Muskulatur wird durch Zusatz von Muskelsaft wieder stark aktiviert. Die Beobachtungen von THUNBERG sowie von BATTELLI und STERN (s. u.) in bezug auf das Vermögen des Muskelbreies, gewisse organische Säuren (wie Bernsteinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure) zu oxydieren, wurde bestätigt. Dabei ergab es sich, daß die Oxydation auch nach erschöpfender Extraktion des Muskelgewebes mit Wasser noch erfolgen kann, vorausgesetzt, daß man nur Phosphat in isotonischer Konzentration hinzufugt.

Daß Muskeltätigkeit den Gaswechsel gewaltig steigert, hat sich auch hier ergeben. So stieg in einer Versuchsreihe der O_2-Verbrauch des Froschmuskels, der in der Ruhe bei Zimmertemperatur etwa 30 cmm O_2 (pro 1 g und 1 Stunde) betragen hatte, nach der Reizung bis 107 cmm an.

Im Anschlusse an die anaerobe Muskelermudung durch indirekte elektrische Reize ist die Atmung des Froschmuskels in Sauerstoff fur viele Stunden erheblich gesteigert, wobei die im Muskel angehäufte Milchsäure verschwindet. Die Annahme, daß der Mehrverbrauch an Sauerstoff zur vollständigen Verbrennung der Milchsäure ausreicht, ist nach MEYERHOF nicht zutreffend. Vielmehr beträgt der Mehrverbrauch nur einen Bruchteil, vielleicht $^1/_4$ jener O_2-Menge, welche die vollständige Verbrennung der verschwindenden Milchsäure erfordern wurde. Der Erholungssauerstoff ist mit dem Milchsäureschwund fest verkoppelt· es steht der O_2-Mehrverbrauch stets in annähernd gleichem Verhältnisse zur verschwindenden Milchsäuremenge

Häuft sich die Milchsäure anaerob in der Ruhe an, so schwindet der O_2 ebenfalls unter Atmungssteigerung, und es besteht eine ähnliche Relation.

Weitere Versuche MEYERHOFS haben nun eine völlige Äquivalenz zwischen der Milchsäure- und Kohlehydratbilanz ergeben (wobei die Änderung des Kohlehydratbestandes ganz wesentlich das Glykogen betrifft). Wenn sich im Muskel bei Erschöpfung gegen 0,3% Milchsäure bildet, so verschwindet eine äquivalente Menge Kohlehydrat, das gleiche ist der Fall, wenn sich anaerob Milchsäure im Muskel anhäuft.

Bei der normalen Ruheatmung sind Sauerstoffverbrauch und Kohlehydratschwund äquivalent; unter diesen Umständen wird offenbar der Sauerstoff im wesentlichen zur Zuckerverbrennung verbraucht.

Wenn während der Restitution des Muskels nach Ermüdung die im Muskel in der Menge von 0,25% angehäufte Milchsäure schwindet, wobei nur etwa $^1/_4$ derselben verbrennt, so nimmt in dieser Zeit der

Kohlehydratbestand um genau jene Menge zu, welche dem Verschwinden der Milchsäure, insoweit diese nicht verbrannt worden ist, äquivalent ist.

Auch beim Zerschneiden der Muskeln ergibt sich eine Äquivalenz zwischen Milchsäurebildung und Kohlehydratschwund. Der Vergleich von Milchsäureschwund und O_2-Verbrauch ergibt, daß bei der enorm gesteigerten Atmung der zerschnittenen Muskulatur die Oxydation im wesentlichen auf Kosten der reichlich gebildeten Milchsäure erfolgt.

Die wichtige Tatsache einer Verkoppelung zwischen Milchsäurebildung und O_2-Verbrauch ist unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen in MEYERHOFS Versuchen immer wieder klar zutage getreten. Diese ist im ruhenden, intakten Muskel derart vollkommen, daß **alle gebildete Milchsäure auf oxydativem Wege beseitigt wird.** Aus dem gereizten Muskel verschwindet die gebildete Milchsäure erst allmählich. Im zerschnittenen Muskel erscheint die Milchsäurebildung auf das 20—30fache erhöht, während die Oxydationssteigerung etwa nur das 10—12fache beträgt. Koffein sowie Natriumarseniat vermögen die Milchsäurebildung um 100% zu erhöhen, dabei erfährt die Atmung unter Einwirkung des Koffeins eine Erhöhung um 50—75%, unter Einfluß des Arseniates um 100—150%. Es ist recht interessant, daß diese Wirkung des Arseniates völlig analog seiner Rolle bei der Hexosephosphorsäurespaltung im Hefepreßsafte ist. Es kann dies als Argument zugunsten der Annahme einer Wesensverwandtschaft von Gärung und Muskelatmung verwertet werden.

Atmung und Milchsäurebildung werden beide durch Extraktion des Muskelgewebes mit Wasser gehemmt, durch Zusatz von Muskelkochsaft jedoch wieder in Gang gebracht.

Unter günstigen Umständen findet man beim ermüdeten Muskel in der Erholungsphase das annähernde Verhältnis

$$\frac{\text{Moleküle verschwundener Milchsäure}}{\text{Moleküle verbrannter Milchsäure}} = 4$$

Die Atmungsgröße des sich erholenden Muskels beträgt etwa das 12—15fache des ruhenden.

Zahlreiche Untersuchungen[1]) betreffen den Gaswechsel des Frosch- und Schildkrötenherzens. Dieselben beziehen sich auf Wärmebildung, Sauerstoffverbrauch, Arbeitsleistung und Wirkungsgrad bei den verschiedenen Zuckungsformen (isotonische und isometrische Zuckung usw.).

Anoxybiose

Bereits durch die Untersuchungen LIEBIGS, sowie durch diejenigen HERMANNS, ist die Tatsache zutage gefördert worden, daß der Froschmuskel auch in sauerstofffreier Atmosphäre CO_2 zu bilden vermag. Diese Tatsache ist in dem Sinne gedeutet worden, daß der Muskel die Fähigkeit besitzt, durch Spaltungsvorgänge Energie zu produzieren.

FLETCHER[2]) hat festgestellt, daß die CO_2-Bildung im isolierten Froschmuskel in einer N_2-Atmosphäre im ersten Stadium des Überlebens um etwa 30% gegen die Norm vermindert ist. Nach einigen Stunden steigt aber die CO_2-Produktion und ist dann etwa ebenso groß wie diejenige des in Luft befindlichen Kontrollmuskels. Es handelt sich hier aber anscheinend nicht um einen Verbrennungsvorgang, sondern um eine

[1]) Versuche von DI CRISTNA, LA FRANCA, VERNON, NILSON, YEO, v. WEIZSÄCKER, BODENHEIMER, LUSCHER.

[2]) W. M. FLETCHER, Journ. of Physiol. 1898/99, Vol. 23, p. 410, 1904, Vol. 28; 1904, Vol. 30, p. 414, 1911, Vol. 43, p. 281; 1913, Vol. 47, p. 361; 1914, Vol. 48, p. 474.

Austreibung von CO_2 aus Karbonaten durch Milchsäure. In reinem O_2 dagegen ist die CO_2-Bildung von vornherein vermehrt. Die Starre bleibt aus, und in jener Periode, die sonst der Entwicklung der Starre entspricht, erscheint die CO_2-Produktion der Norm gegenüber vermehrt Nach FLETCHER und HOPKINS sowie nach HILL (s u bei Energetik des Muskels) entstammt aber auch diese CO_2 ihrer Hauptmenge nach nicht etwa einer Verbrennung der Milchsäure, vielmehr einem oxydativen Restitutionsprozesse, durch den Milchsäure in ihre Vorstufe zurückverwandelt wird Dieser Prozeß ist es nun, der in einer N_2-Atmosphäre ausbleibt, in einer O_2-Atmosphäre dagegen mit gesteigerter Intensität vor sich geht Die von HERMANN am ausgeschnittenen Muskel bei anoxybiotischer Arbeit beobachtete Steigerung der CO_2-Produktion wird von FLETCHER als eine CO_2-Austreibung infolge gesteigerter Milchsäurebildung gedeutet. Wird bei kurzdauernden Versuchen eine derartige Milchsäureanhäufung vermieden, so wird bei anoxybiotischer Arbeitsleistung die vermehrte CO_2-Produktion vermißt.

Im Zusammenhange damit erscheint es lehrreich, daß nach Beobachtungen von BUNGE und von WEINLAND Askariden in völlig luftfreier Kochsalzlösung tagelang leben und sehr lebhafte Bewegungen ausführen können. Es soll sich dabei angeblich um einen echten Gärungsgang handeln, bei dem Glykogen (nach der Gleichung $4C_6H_{12}O_6 = 9CO_2 + 3C_5H_{10}O_2 + 9H_2$) in Wasserstoff, Kohlensäure und Valeriansäure zerfallt[1]).

Neuere Versuche ANTON FISCHERS[2]) aus meinem Laboratorium haben aber ergeben, daß zum mindesten die portmortale Säurebildung auch bei diesen Tieren durch Milchsäure- und Phosphorsäurebildung vollauf gedeckt erscheint. Ein großer Teil des reichlich vorhandenen Glykogens geht auch ohne Anwendung von Pufferlösungen in Milchsäure über. Daß die von den lebenden Würmern nach außen abgegebene flüchtige Substanz wirklich Valeriansäure sei, ist infolge der bekannten stark reizenden toxischen Eigenschaften derselben recht unwahrscheinlich. Ich mußte die diesbezügliche Versuche sistieren, da der Experimentator von stürmischen katarrhalischen Erscheinungen und Asthma bronchiale befallen worden war

Tonus ohne vermehrten Gaswechsel

Als Tonusmuskeln pflegt man glatte Muskeln zu bezeichnen, die sich nur langsam zusammenziehen, aber sehr lange kontrahiert bleiben können und dabei imstande sind, selbst die Gegenwirkung erheblicher Zugkräfte zu überwinden.

Versuche über den Gaswechsel von Tonusmuskeln sind von BETHE[3]) sowie von PARNAS[4]) an den Muskeln von Muscheln und von Aplysien ausgeführt worden. Derartige Muskeln können in einem dauernden Kontraktionszustande verharren und große Gewichte tragen, ohne daß dabei eine Erhöhung des O_2-Verbrauchs festgestellt werden könnte. Nach Berechnungen von PARNAS müßte ein quergestreifter Froschmuskel einen etwa 50000mal so großen Energieumsatz haben wie der Schließmuskel einer Muschel, um unter gleichen Verhältnissen im Zustande der Verkürzung zu verharren. Man gelangt so dazu, auch vom chemischen Standpunkte aus einen Gegensatz zwischen tetanischer und tonischer Dauerverkürzung zu formulieren.

Dieser kommt wohl am besten in der Äußerung BETHES zutage, der meint, der glatte Tonusmuskel sei, im Vergleiche zum quergestreiften

---

[1]) Nach neuen Versuchen von SLATER (Biochem. Journ 1925, Vol. 19, p. 604), wäre die Behauptung WEINLANDS, daß die Würmer sich auch nach vollständiger Entfernung des Sauerstoffes noch bewegen, unrichtig. Sie können allerdings ohne Bewegungen einige Tage am Leben bleiben. — Die beobachteten flüchtigen Fettsäuren scheinen bakteriellen Nebenreaktionen zu entstammen

[2]) A. FISCHER, Biochem. Zeitschr. 1924 Bd. 144, S. 224.

[3]) A. BETHE, Pflügers Arch. 1911, Bd. 142, S. 334.

[4]) J. PARNAS, Pflügers Arch. 1910, Bd. 134, S. 441.

Muskel, nicht viel anderes, als ein toter elastischer Strang, der nur durch die Fähigkeit ausgezeichnet ist, seine Länge zu ändern.

Nun würde man aber allerdings fehlgehen, wenn man jede bei niederen Lebensformen auftretende Dauerverkürzung ohne weiteres als Tonus ohne vermehrten Gaswechsel ansehen wollte. So beobachteten COHNHEIM u. v. ÜXKULL[1]) bei der Dauerverkürzung der Blutegel einen sehr beträchtlichen Energieaufwand, insofern beim Tragen eines größeren Gewichtes der O_2-Verbrauch dem Ruhezustande gegenüber auf das 12—18fache gesteigert erschien.

Auch bei quergestreiften Muskeln kommt unter Umständen eine tonische Dauerverkürzung ohne Vermehrung des Gaswechsels zutage

Hierher gehören u a. die Beobachtungen von A. FRÖHLICH und H H. MEYER[2]) in Wien, welche die Muskelstarre bei der Tetanusvergiftung untersucht und gefunden haben, daß die Ableitung tetanusstarrer Muskeln zum Saitengalvanometer keinen Ausschlag erkennen ließ. Weitere Versuche analoger Art haben die genannten Forscher bei der Umklammerungskontraktur (Paarungsklammerreflex) von Fröschen, sowie bei der Bulbokapninkatalepsie (Katze, Affe) ausgeführt. (Das Bulbokapnin ist ein in der Corydalis cava vorkommendes Alkaloid, das einen typisch kataleptischen Zustand herbeizuführen vermag.) Weiter wurden auch Beobachtungen an nervenkranken Menschen bei Fällen psychotischer und hypnotischer Katalepsie ausgeführt. Hierher gehören ferner die im Laboratorium von SHERRINGTON ausgeführten Beobachtungen, betreffend die Enthirnungsstarre der Katzen bei der eine Vermehrung des Gaswechsels (ROAF) sowie der Wärmeentwicklung (BAYLISS) vermißt worden ist.

Die kataleptische Starre, in die eine auf 40° erwärmte Stabheuschrecke (Dyxippus) verfällt und die den Körper des Tieres 1 bis 2 cm hoch über dem Boden hält, geht ohne vermehrten Gaswechsel einher[3]).

Manche Autoren, so insbesondere NOYONS und v ÜXKULL, haben seinerzeit auf Grund physikalischer Beobachtungen eine Trennung der gewöhnlichen von der tonischen Kontraktion durchzuführen versucht und für die Erklärung der letzteren den Begriff der »Sperrung« eingeführt

Wesen des Tonus

E A SPIEGEL[4]) der neuerdings die Physiologie und Pathologie des Muskeltonus zum Gegenstande eingehender Studien gemacht und Apparate zur Tonusmessung konstruiert hat, betrachtet die Hypothese einer doppelten Innervation der Dauerverkürzung als gescheitert Nach LANGLEY[5]) bewirkt Sympathikusreizung niemals eine erkennbare Tonussteigerung K HANSEN, P HOFFMANN und V. v. WEIZSÄCKER[6]) folgern auf Grund ihrer kritischen Tonusstudien »Überblicken wir die Gesamtheit der erhaltenen Resultate, so erscheint uns das, was für eine Doppelfunktion des quergestreiften Muskels spricht, so gering, daß wir vorläufig auf dem Standpunkte verharren, die Funktion des Muskels als eine einheitliche zu betrachten.« So ist denn auch die Auffassung SPIEGELS eine durchaus klare und

---

1) O COHNHEIM und J v ÜXKULL, Zentralbl f Physiol 1911, Bd. 76, S. 314

2) A. FRÖHLICH und H. H. MEYER, Münch. med. Wochenschr 1914, Bd 289 Arch f. exper Pathol. 1920, Bd 87, S. 173. — LILJESTRAND und R MAGNUS, Pflügers Arch. 1909, Bd 76.

3) BUDDENBROCK, Pflügers Arch 1920 Bd. 185, S. 1.

4) E. A. SPIEGEL (Wiener neurolog Institut), Zeitschr. f. d ges. Neurologie 1923, Bd. 81. — Vgl auch Sammelreferat von E SEILER (Zürich, Labor. W. R Heß), Schweizer Arch. f. Neurol 1925, Bd 16, S. 17.

5) J N LANGLEY, Naturwissensch. 1922, Bd 10, S. 829.

6) K. HANSEN, P. HOFFMANN und V. v. WEIZSÄCKER (med. Klin. Heidelberg, physiol. Inst. Würzburg), Zeitschr. f. Biologie 1922, Bd. 75, S. 121.

einheitliche, indem er sowohl Tonus als Kontraktion auf den einheitlichen Mechanismus der Säurequellung zurückführt. So findet er z. B., daß der Schließmuskel der Auster aus zwei deutlich voneinander trennbaren Anteilen besteht. Der graue Anteil bewirkt die rasche Schließung der Schale, der weiße Anteil hält die Schale dauernd mit großer Kraft geschlossen. Der letztere Anteil quillt stärker und hält das Quellungswasser mit größerer Avidität fest. »Die Zähigkeit, mit der der langsam zuckende Anteil des Adduktors sein Quellungswasser festhält, scheint uns die Annahme besonderer Sperrmechanismen — eine Vorstellung, gegen die sich schon BIEDERMANN gewendet hat — überflüssig zu machen.« Zwischen roten und weißen Muskeln besteht nach SPIEGEL der Unterschied, daß sich in letzteren eine stärkere Säurebildung vollzieht und daß es bei Zusatz von Kochsalz (nicht aber von Zuckerlösung) zu einer schnelleren Entionisierung kommt. Vielleicht läuft infolgedessen die Erschlaffung schneller ab.

Rein hypothetischer Natur ist die Vorstellung über das Wesen des Tonus, die sich O. W. TIEGS[1]) gebildet hat: »Contraction is the result of diffusion of certain substances (lactic acid and an unknown basic substance) from the centre of each muscle fibre on to the myofibrils. In twitches the two substances are liberated simultaneously. Tonus is the result of the liberation of acid only, the subsequent liberation of the base inhibits the tonus.«

NEUSCHLOSS[2]) wiederum schreibt den Kaliumionen eine besondere Bedeutung für den Tonus zu: der Gehalt an fest gebundenem, nicht diffusiblem Kalium erscheint nämlich bei derselben Muskelart sehr konstant. Tetanustoxin- und Azetylcholinkontraktur bewirkt eine erhebliche Erhöhung, Tonusherabsetzung infolge Nervendurchschneidung dagegen eine Verminderung des gebundenen Kaliums.

Ich möchte hier schließlich auf eine neuere Veröffentlichung meines Wiener Kollegen, des Klinikers J. PAL[3]), hinweisen, der den Begriff eines »Tonus- oder Betriebsstoffes« im Muskel zu formulieren versucht. Die Muskelfunktion setze sich aus einer kinetischen und einer tonischen Komponente zusammen: »Der Muskeltonus ist der tastbare Ausdruck der peripheren Ansammlung an Betriebsstoff. Die Zunahme an diesem Stoffe ist die Vorbedingung der Hyperthrophie, wie seine Abnahme zur Atrophie führt.« Veränderungen dieses Tonusstoffes sollen zu verschiedenen »Tonuskrankheiten« führen (Atrophien, Tetanie?, Myotonia congenita, Wilsonsche Krankheit u. dgl.).

Muskelfermente in Beziehung zum Gaswechsel.

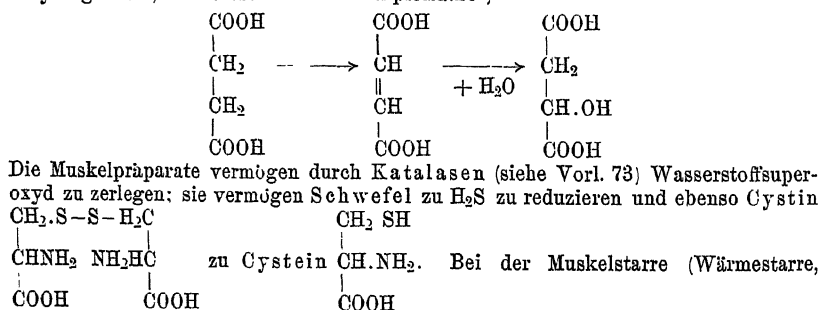
Das Muskelgewebe ist reich an Fermenten[4]) der verschiedensten Art, die man mit mehr oder weniger Berechtigung zu den vitalen Verbrennungsvorgängen hat in Beziehung bringen wollen. Da gibt es z. B. nach THUNBERG ein Ferment, das Methylenblau bei O_2-Abschluß zu entfärben vermag. Es gibt weiterhin Fermente, welche Bernsteinsäure in Fumarsäure zu überführen vermögen (»Succinodehydrogenase«) und diese weiter in l-Apfelsäure[5])

$$\begin{array}{ccccc} COOH & & COOH & & COOH \\ | & & | & & | \\ CH_2 & \longrightarrow & CH & \longrightarrow & CH_2 \\ | & & \| & +H_2O & | \\ CH_2 & & CH & & CH.OH \\ | & & | & & | \\ COOH & & COOH & & COOH \end{array}$$

Die Muskelpräparate vermögen durch Katalasen (siehe Vorl. 73) Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen; sie vermögen Schwefel zu H_2S zu reduzieren und ebenso Cystin

$$\begin{array}{cc} CH_2.S-S-H_2C & \\ | \quad\quad\quad | & \\ CHNH_2 \quad NH_2HC & \\ | \quad\quad\quad | & \\ COOH \quad\quad COOH & \end{array} \text{ zu Cystein } \begin{array}{c} CH_2\ SH \\ | \\ CH.NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Bei der Muskelstarre (Wärmestarre,

---

1) O. W. TIEGS (Adelaide), Australian Journ. of exper. Biol. 1924, Vol. 1, p. 132.
2) S. M. NEUSCHLOSZ (Rosário-Argentinien), Pflügers Arch. 1925, Bd. 207, S. 27.
3) J. PAL, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36/37.
4) **Literatur:** O. FÜRTH, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 8, S. 47, 52—53.
5) Vgl. H. D. DAKIN, Journ. of biol. Chem. 1922, Vol. 52, p. 183.

Totenstarre, chemische Starre nimmt das Reduktionsvermögen gegenüber Cystin zu Cystein (letzteres an der Farbenreaktion mit Nitroprussidnatrium kenntlich) zu, ebenso bei Koagulation und nach kurzdauernder tetanischer Muskelreizung[1]. Muskelbrei vermag m-Dinitrobenzol $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ NO_2 \end{smallmatrix}$ zu m-Nitrophenylhydroxylamin $C_6H_4 \begin{smallmatrix} NO_2 \\ NH\,OH \end{smallmatrix}$ zu reduzieren[2]) u. dgl. m. Derartige Reduktionen werden schon durch wenig Blausäure gehemmt. Von einer Deutung aller dieser sonderbaren Dinge sind wir noch sehr, sehr weit entfernt.

Der Muskel als chemodynamische Maschine

Seinerzeit hat HELMHOLTZ durch chemoelektrische Messungen gefunden, daß der Muskel auf elektrische Reizung mit einer Wärmeentwicklung antwortet. Später hat FICK festgestellt, daß der Muskel keine »Wärmemaschine« sein könne, wie es z B die Dampfmaschine ist, weil nach thermodynamischen Prinzipien eine Temperaturerhöhung, welche erforderlich wäre, um den für das Ausmaß geleisteter Arbeit erforderlichen Temperaturabfall im Muskel zu ermöglichen, im lebenden Muskel ausgeschlossen ist. Man ist so zu der Schlußfolgerung gelangt, der Muskel sei eine »chemodynamische« Maschine, in der (wie dies z B in einem Daniellschen Elemente der Fall ist) chemische Energie direkt in Arbeit umgewandelt werden kann.

Als unmittelbare Energiequelle sind jedenfalls in erster Linie Kohlehydrate zu betrachten. Bei den Energiewandlungen kommen reversible kolloidale Zustandsänderungen der Proteine in Betracht, und zwar Quellung und Entquellung oder Veränderungen der Oberflächenspannung. Als »Reizstoff« für die Auslösung der Muskelkontraktion haben wir (vorderhand wenigstens) die Milchsäure, vielleicht auch die Phosphorsäure, zu betrachten.

Chemische Energetik des Muskels

Wir gelangen nunmehr zu einem der allerschwierigsten Abschnitte der gesamten Biochemie, der Energetik des Muskels[3]) Noch vor einem Jahrzehnte nahezu eine terra incognita, ist dieses Gebiet im Laufe des letzten Dezenniums dank den glänzenden Arbeiten von A V. HILL und seinen Mitarbeitern einerseits, von O. MEYERHOF andererseits, denen durch die Erteilung des Nobelpreises die verdiente Anerkennung zuteil geworden ist, nach verschiedenen Richtungen hin durchforscht worden In bezug auf die hier in Betracht kommende Methodik mag es genügen, nur anzudeuten, daß es im wesentlichen zwei Wege gibt, um die Wärmeentwicklung in einem Muskel direkt zu messen Die kalorimetrische Methode der Messung der abgegebenen Wärmemenge und die direkte Beobachtung mit Hilfe der Thermosäule So schwierig es ist, den Gegenstand verständlich darzustellen, möchte ich doch nicht auf den

---

1) ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Pflügers Arch. 1923, Bd 200, S. 179

2) W. LIPSCHITZ und A. GOTTSCHALK, Pflügers Arch. 1921, Bd. 191, S 1. 33 — W. LIPSCHITZ (Frankfurt), ebenda 1922, Bd. 196, S. 463.

3) **Literatur über die chemische Energetik des Muskels:** bis 1922 bei O FÜRTH Oppenheimers Handb 1924, Bd. 8, S. 54—78. — Ferner: O MEYERHOF, Pflügers Arch 1924, Bd. 204, S. 285. Die Energiewandlungen im Muskel, Nobelvortrag Stockholm, Dezember 1923, Die Naturwiss 1924, Heft 10 — Frühere Arb von HILL und Mitarb Journ. of Physiol 1920—1924, Vol. 54, 55, 56, 58 — Ferner: A. V HILL, Asher-Spiros Ergeb 1916, Bd 15, S. 340—348 — Derselbe mit O. MEYERHOF, ebenda 1923, Bd 22, S. 299—344. — Ch. D. SNYDER, Amer. Journ. of Physiol. 1923, Bd. 63, S. 583. — O. MEYERHOF, Pflügers Arch 1919—1922, Bd 175, 182, 185, 188, 191 195. Asher-Spiros Ergebn. 1923, Bd. 22, S. 340. — G EMBDEN in Bethes Handb d Physiol. 1925, Bd 8 I.

Versuch verzichten, Ihnen so gut es eben gehen mag wenigstens einen Überblick über die Grundtatsachen zu geben.

Wir gehen davon aus, daß bei der Wärmebildung im Verlaufe der Muskeltätigkeit zwei Hauptphasen zu unterscheiden sind: die, die dem Kontraktionsvorgange eigentümliche anaerobe »initiale Wärme« und die dem Erholungsvorgange (nicht dem Erschlaffungsvorgange) eigentümliche Restitutionswärme. Die letztere ist an die Anwesenheit von Sauerstoff geknüpft und durch das Verschwinden der im Muskel angehäuften Milchsäure bedingt.

Anaerobe Arbeitsphase.

Die Grundlage für alle Überlegungen und Berechnungen auf diesem Gebiete bildet nun die Verbrennungswärme des Glykogens Nach den neuesten Forschungen[1]) liefert nun 1 g Glykogen bei seiner Verbrennung 3874 cal. Die Verbrennungswärme für 1 g verdünnter Milchsäure beträgt 3601 cal. Wenn sonach 1 g Milchsäure im Muskel aus Glykogen irgendwie entsteht, so muß dabei eine Wärmemenge von $3874 - 3601 = 273$ cal frei werden Die Neutralisierung dieser Milchsäure durch basisches Phosphat oder durch Karbonat wird weiterhin etwa 19 cal zutage fördern. In Summa sollten also $273 + 19 = 292$ cal zum Vorscheine kommen. Tatsächlich wird die initiale anaerobe Wärmeproduktion mit 285 cal gewertet. Das stimmt also! An diese Phase schließt sich aber nach den englischen Forschern eine weitere »verzögerte anaerobe Phase« (delayed anaërobic heat production) die pro Gramm entstehender Milchsäure weitere 85 cal zutage fördert, derart, daß die Wärmetönung der ganzen anaeroben Arbeitsphase

$$285 + 85 = 370 \text{ cal}$$

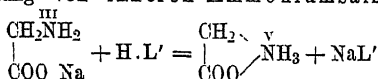
beträgt. Bei der verzögerten anaeroben Phase scheint es sich im wesentlichen darum zu handeln, daß die vorübergehend durch basische anorganische Salze abgesättigte Milchsäure vielleicht langsam und allmählich unter Verschiebung des Gleichgewichtes in Eiweißbindung übergeht. Man kann also die Wärmetönung der ganzen anaeroben Arbeitsphase, wie sie sich aus den Messungen von HILL und HARTREE[2]) ergibt, sehr wohl aus dem Übergang von Glykogen in Milchsäure, der Neutralisierung derselben zunächst durch Bikarbonat und Phosphat, sodann aber der Pufferung dieser Verbindung durch die Gewebsproteine erklären[3]).

---

[1]) W. K SLATER (Manchester), Abstr Congr Edinburgh 1923, Journ of Physiol. 1924, Vol 58, p 163 Der älteren Berechnung ist der viel zu große Stohmannsche Wert zugrunde gelegt worden (4190 cal) was eine völlige Verzerrung des Bildes zur Folge gehabt hat.

[2]) W HARTREE and A. V HILL, Journ. of Physiol 1923, Vol 58, p 127.

[3]) Beim Eindringen von Milchsäure von außen in einen Muskel berechnet sich die Wärmebildung nach MEYERHOF auf 120 cal. pro Gramm Milchsäure Dieselbe Wärmetönung erfolgt ungefähr, wenn aus Glykokoll-Natrium freies Glykokoll durch Milchsäure freigemacht wird Ähnliches gilt für Eiweiß. Die Ursache dieser Wärmetönung dürfte darin zu suchen sein, daß es bei der Entionisierung von Aminosäuren und Eiweiß zur Bildung von inneren Ammoniumsalzen nach dem Schema

$$\begin{array}{l} CH_2\overset{III}{N}H_2 \\ | \\ COO\ Na \end{array} + H.L' = \begin{array}{l} CH_2\diagdown \\ | \qquad\quad \overset{V}{N}H_3 \\ COO\diagup \end{array} + NaL'$$

kommt.

Das so bei der Muskelkontraktion entstandene Natriumlaktat gelangt zur Verbrennung. Das dabei auftretende Natriumkarbonat wird sodann in der Erholungsphase sich neuerlich mit den Muskelproteinen umsetzen.

»Wir dürfen jetzt schon sagen, daß die Entionisierung des Proteins durch die bei der Tätigkeit des Muskels gebildete Milchsäure zweifellos eine wichtige Rolle

Wärmetönung in der Erholungsperiode

Nach erfolgter Erschlaffung beginnt eine weitere Phase der Wärmeproduktion im Muskel. Es ist dies die Periode der Erholung (»recovery«). Die Erholungswärme setzt nach HARTREE und HILL sogleich nach der Kontraktion ein, steigt zu einem Maximum und fällt dann langsam zum Nullpunkte ab. Der ganze Vorgang spielt sich bei Zimmertemperatur etwa innerhalb zehn Minuten ab

Die Angaben über die Wärmetönung in der Erholungsphase weichen weit voneinander ab Wenn wir dieselbe nach HARTREE und HILL etwa mit 340 cal bewerten so ergibt sich als Wärmetönung

für die aerobe Arbeitsphase . . .	370 cal
» » oxydative Erholungsphase .	340 »
für den ganzen Kontraktionsvorgang	710 cal

Nun, bitte, achten Sie wohl· Würde 1 g Milchsäure, die bei der Tätigkeit des Muskels entstanden ist, etwa in der Erholungsphase vollständig verbrennen, so müßte dabei ein Wärmequantum von rund 3600 cal zum Vorscheine kommen. Nun ist dies aber ganz und gar nicht der Fall es kommen nur rund 710 cal zum Vorscheine; das wäre etwa ein Fünftel. (Andere Beobachtungen und Berechnungsarten ergaben Quoten von 1/4 bis 1/6)[1].

Jedenfalls müssen wir also an der Tatsache festhalten, daß während des oxydativen Erholungsvorganges nur ein Bruchteil der verschwindenden Milchsäure wirklich verbrennt (1/4 oder 1/6, vielleicht noch weniger), die Hauptmenge aber mit Hilfe der durch diesen Verbrennungsvorgang erzielten Energiemenge wieder — sei es als Glykogen, sei es als Laktazidogen — zu einer Quelle potentieller Energie regeneriert wird HILL hat dies schon in einer älteren Arbeit in recht plastischer Weise zum Ausdruck gebracht

»Die Milchsäure wird unter dem Einflusse des Sauerstoffes wieder in ihre frühere Lage gebracht. Die begleitenden Oxydationsprozesse müssen die freie Energie liefern, welche notwendig ist, um den Akkumulator frisch zu laden, d. h. die Milchsäure ihrer Muttersubstanz in ihrer früheren Stellung hoher potentieller Energie im Muskel wieder zurückzugeben. Wenn nicht genügend Sauerstoff vorhanden ist, um diese Rückverwandlung zu vollbringen, dann wird sich die freigewordene Milchsäure aufstapeln und Verkürzung, Steifheit und Starre auslösen. . . . Der Sauerstoff wird in irgendeiner Reaktion verbraucht werden . . . um freie Energie aufzustapeln: entweder a) in der Muttersubstanz der Milchsäure, oder b) in der kolloidalen Struktur, auf welche die Milchsäure einwirkt oder c) in beiden. Der Sauerstoff wird genau so verwandt, wie bei einer Dampfmaschine, welche eine Dynamo dreht, um einen Akkumulator zu laden. Die Milchsäure bildet einen Bestandteil des Akkumulators, nicht der Dampfmaschine. Wenn der Akkumulator entladen wird, wird Milchsäure frei, wenn der Akkumulator neu geladen wird, wird die Milchsäure in ihren früheren Zustand zurückversetzt.«

---

im Mechanismus der Kontraktion spielt Sie erklärt vor allem die Erschlaffung des Muskels .. Diese würde durch nichts weiter bedingt sein, als durch die Abstumpfung der Milchsäure, wie wir umgekehrt die H-Ionen für die Auslösung der Kontraktion verantwortlich machen können.«

[1] Nach neuen Unternehmungen von O. MEYERHOF und R. MEIER, Pflügers Arch. 1924, Bd. 204, S. 448, beträgt beim Frosch der »Oxydationsquotient« verschwundene Milchsäure: verbrannte Milchsäure 4.5. Nach H. LUPTON und C N. H. LONG, Abstr. Congr. Edinburgh 1923, beträgt der Quotient 4—6.6.

Thermoelastische Eigenschaften des Muskels[1].

Wenn ein Stück gewöhnlichen Metalldrahtes gedehnt wird, sinkt seine Temperatur; wenn man ihn frei läßt, steigt sie wieder, der Vorgang ist reversibel.

Wenn ein Gummiband gedehnt wird, so steigt seine Temperatur, wenn man es frei läßt, fällt sie wieder. Ein derartiger Prozeß ist nicht streng reversibel. Eine gewisse Wärmemenge geht infolge der inneren Reibung verloren. Ganz ähnliches gilt auch für den Muskel.

Wird ein Muskel — gleichviel ob lebendig oder tot — passiv gestreckt, so wird Wärme frei. — Wird der passiv gestreckte Muskel seiner natürlichen elastischen Verkürzung überlassen, so ist, nach HILL und HARTREE, der erste Effekt Absorption von Wärme, die aber, nach einem kurzen Intervall, durch Wärmeproduktion überlagert wird. Im kompletten Zyklus von Verlängerung und Verkürzung resultiert schließlich eine Produktion von Wärme.

Es ist dies eine Folge der mikroskopischen, ultramikroskopischen und kolloidalen Strukturen im Muskel. Man muß den Muskel als ein Netzwerk betrachten, dessen Maschen von einer viskosen Flüssigkeit erfüllt sind. Es bedarf eines Arbeitsverbrauches, um die viskose Flüssigkeit in eine neue Stellung innerhalb des Netzwerkes zu drängen. Die natürliche Folge davon ist eine Einbuße an äußerer Arbeitsleistung in einem Ausmaße, das von der Schnelligkeit der Verkürzung abhängig ist.

Es ergibt sich daraus, daß beim Studium der Muskelenergetik einer streng isometrischen Kontraktion unbedingt den Vorzug gebührt.

Milchsäurebildung und Spannungsentwicklung

Es besteht unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen eine Korrelation zwischen Milchsäurebildung, Glykogenumsatz und Sauerstoffverbrauch. — Andererseits besteht eine Korrelation zwischen Milchsäurebildung, Wärme- und Spannungsentwicklung derart, daß kaum ein Zweifel darüber bestehen kann, daß diese Dinge auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sind.

MEYERHOF[2]) ließ Ratten die fast ausschließlich Fettnahrung erhielten, tagelang in elektrisch gedrehten Trommeln laufen. Dabei verarmten die Muskeln an Glykogen. Wurde nunmehr Koffein-, Chloroform- oder Säurestarre eingeleitet, so wurde bei den Fett-Arbeitsratten nur eine Milchsäureanhäufung von 0,1—0,3% erzielt (gegenüber 0,46—0,56% bei normalen Ratten). Die Kontrakturen waren in ersterem Falle außerordentlich viel geringer, manchmal kaum nachweisbar. Also ein enger Zusammenhang zwischen Milchsäurebildung und Spannungsentwicklung. »Durch die Versuche scheint mir die Vorstellung, die mit der Spannungsentwicklung einhergehende chemische Kontraktur werde durch Milchsäurebildung an den Verkürzungsorten ausgelöst, wie die normale Kontraktur, eine festere Stütze erhalten. Ich möchte glauben, daß hier ein physikalisch-chemischer Einfluß des kontrakturauslösenden Agens auf das kolloide Verhalten des Eiweiß unter Mitbeteiligung der Milchsäure vorliegt.«

Bei anderer Gelegenheit sagt MEYERHOF[3]) »Da die anaerobe Bildung von Milchsäure mit einer genau bestimmten Wärmebildung verknüpft ist, so ist klar, daß die Menge der initialen Wärme in den Versuchen von HARTREE und HILL uns gleichzeitig Auskunft gibt über die gebildete Milchsäuremenge.«

Muskeltätigkeit und Sauerstoffverbrauch

A. V. HILL und seine Mitarbeiter[4]) stellten bei einem Individuum den normalen Sauerstoffverbrauch fest. Dann wurde eine Muskelübung vorgenommen und der Mehrverbrauch von Sauerstoff festgestellt. Dieser spielt sich meist seinem

---

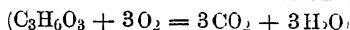
[1]) A. V. HILL, Thermoelastische Erscheinungen im Muskel. Joule Memorial Lecture. — Die Naturwiss. 1924, Bd. 12, S. 520.

[2]) O. MEYERHOF, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, Nr. 10. — Derselbe mit H. E. HIMWICH, Pflügers Arch. 1924, Bd. 205, S. 415.

[3]) O. MEYERHOF, Asher-Spiros Ergebn. 1923, Bd. XXII, S. 340.

[4]) A. V. HILL and H. LUPTON, Quart. Journ. of Med. 1923, Vol. 16, p. 135. Dieselben mit C. N. H. LONG, Proc. roy. Soc. B. 1924, Vol. 97, p. 84, 155; 1925, Vol. 99, p. 155, 168; A. 1925, Vol. 108, p. 207. — HILL and HARTREE, Journ. of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 237, 269. — HILL, Ergebn. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 43—51.

Hauptanteile nach innerhalb 6—8 Minuten ab, kann aber noch nach mehr als 1 Stunde nachweisbar sein Ein Mehrverbrauch von 1 l Sauerstoff bedeutet

$$(C_3H_6O_3 + 3O_2 = 3CO_2 + 3H_2O)$$

die Verbrennung von 8 g Milchsäure Es wurde nach besonders anstrengenden Übungen ein Mehrverbrauch bis zum Betrage von 13 l beobachtet, was einer Anhäufung von mehr als 100 g Milchsäure im Körper entsprechen würde Für eine Anhäufung von 0,3% Milchsäure in der Muskulatur würde sich für einen Mann von 70 kg mit 25 kg Muskeln eine Anhäufung von 75 g Milchsäure ergeben

Der Erholungsvorgang beim Menschen verläuft nach körperlichen Anstrengungen in 2 Phasen die erste Phase bedeutet die oxydative Beseitigung der Milchsäure aus den Muskeln, sie geht mit gesteigerter respiratorischer CO_2-Ausscheidung und einem hohen respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O_2}$ einher[1] Die zweite Phase aber entspricht der Beseitigung der bereits aus den Muskeln herausdiffundierten Milchsäure und erscheint durch CO_2-Retention und ein Absinken des respiratorischen Quotienten charakterisiert Dabei kann die Milchsäure in die Gewebe zurückdifundieren und in dritter Phase) zu Glykogen wieder aufgebaut werden[2])

Beim Gehen und Laufen wächst die O_2-Aufnahme mit wachsender Schnelligkeit der Bewegung und erreicht ein Maximum, über das hinaus keine körperliche Anstrengung sie zu treiben vermag. Dieses Maximum ist nur durch die Beschränkung des Kreislaufsystems bedingt Bei Verwendung von Gasgemengen mit hohem Sauerstoffpartiardruck kann die O_2-Aufnahme erheblich erhöht werden

Eine starke Muskelanstrengung von kurzer Dauer verschiebt das Säurebasengleichgewicht des Blutes, das CO_2-Bindungsvermögen desselben wird vermindert. Die Reaktion erscheint infolge Milchsäureanhäufung im Blute weniger alkalisch (vorher 0,014—0,025%, nachher 0,046—0,117% Milchsäure[3])

Die »Sauerstoffschuld« (oxygendebt) wird definiert als der gesamte O_2-Verbrauch während der Periode totaler Erholung, minus jener O_2-Menge welche verbraucht worden wäre, wenn der Körper in Ruhe verblieben wäre Nur etwa 5% der Sauerstoffschuld kommt auf Rechnung des Plus an respiratorischen und zirkulatorischen Mehrleistungen. Die Hauptmenge dagegen kommt auf Rechnung chemischer Vorgänge, welche die Milchsäure in ihre Vorstufen rückverwandeln.

Die Schnelligkeit der Entfernung der Milchsäure, gemessen an der O_2-Aufnahme ist proportional dem Quadrate der Milchsäurekonzentration in den mit den Muskelfasern in Berührung kommenden Flüssigkeiten

Der Meyerhofsche Oxydationsquotient der Milchsäure (s. o.) = $\frac{\text{Moleküle verschwundener Milchsäure}}{\text{Moleküle verbrannter Milchsäure}}$ wird von Hill beim Menschen mit 5,1 bis 5,6, beim isolierten Froschmuskel mit 5,1 bewertet

Bei kurzdauernden Anstrengungen ist der respiratorische Quotient annähernd = 1, was einer einfachen Verbrennung von Kohlehydraten und Milchsäure entspricht Es gilt dies auch für fettreiche Diät. Hills Anschauungen entsprechend sind Kohlehydrate die primäre Quelle der Muskelkraft Fett und Kohlehydrat sollen nun dazu dienen, den Kohlehydratvorrat zu ergänzen

---

[1]) Es ist dies nicht etwa auf Austreibung von CO_2 aus $NaHCO_3$ durch die freiwerdende Milchsäure, vielmehr auf eine Reaktion des Atmungszentrums auf H-Ionen zu beziehen (Hill, Long und Lupton, Proc Roy Soc B 1924, Vol 96, p 438)

[2]) Nach intravenösen Milchsäureinfusionen nimmt der Ruhemuskel viel Milchsäure aus dem Blute auf Die bei der Tätigkeit aus dem Muskel ausgeschwemmte Milchsäure wird aber vor allem von der Leber zu Kohlehydrat weiter verarbeitet. (Janssen und Jost, Labor von Trendelenburg und Knoop, Freiburg i. Br) — Im Harne wurde nach einer mehrere Minuten dauernden Muskelübung die Ausscheidung von 0,14 - 1,34% Milchsäure beobachtet, (Maximum etwa 1/2 Stunde nach der Übung) bei gleichzeitiger Zunahme der H^+ und des Ammoniaks im Harne (D. W. Wilson, Philadelphia, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol 65, p. 755 und 773).

[3]) Bestimmung der Milchsäure nach der Clausenschen Modifikation der Methode von Fürth-Charnass (Hill und Mitarb. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 55).

Wirkungsgrad der Muskelmaschine

Als Wirkungsgrad einer Maschine bezeichnet man das Verhältnis der von einer Maschine gelieferten Arbeit zu der dabei umgesetzten chemischen Energie. Zum Vergleiche sei hier angeführt, daß der Wirkungsgrad bei gewöhnlichen Dampfmaschinen nur 4—15 %, bei Benzinmotoren bis 25 %, bei Dieselmotoren 37—41 % beträgt. Wie verhält sich nun in dieser Hinsicht die Muskelmaschine?

FICK hat seinerzeit (1869) den Wirkungsgrad des Muskels mit etwa 30 % gefunden

Bei den eingehenden Untersuchungen der Zuntzschen Schule über die Ermittlung des Wirkungsgrades der Muskelarbeit auf Grund der Änderungen des Gesamtstoffwechsels sowie bei den Beobachtungen A. DURIGS und seiner Mitarbeiter wurden für die Steigarbeit meist Werte von 31—37 % gefunden, dagegen beim Übergange vom Gange auf horizontaler Bahn zur Steigarbeit unter Umständen Werte über 50 % berechnet MAGNUS-LEVY errechnete hohe Nutzeffekte von über 40 % unter Berücksichtigung des Umstandes, daß ein Teil des Gaswechsels auf die gesteigerte Atmungs- und Herzarbeit entfällt und ein Teil der arbeitenden Muskulatur nur zur Fixation der Gelenke Verwendung findet.

Den Wirkungsgrad des Warmbluterherzens hat ROHDE unter Berücksichtigung des Sauerstoffverbrauches auf 25—30 % geschätzt und ebensohoch W. O. FENN den Wirkungsgrad des anaerob arbeitenden Froschsartorius.

HILL hat nun aber betont, daß nur diejenige Wärmemenge, welche während der eigentlichen Arbeitsphase zum Vorschein kommt, für den eigentlichen Wirkungsgrad (Nutzeffekt) des Muskels in Betracht kommt, nicht aber die Erholungswärme[1]) In diesem Sinne ergibt sich bei höherer Anfangsspannung und stärkeren Reizen ein etwa verdoppelter Nutzeffekt von 50—60 %. Bei geringer Anfangsspannung und schwachen Reizen kann sich aber der Nutzeffekt angeblich unter Umständen dem maximalen Werte von 100 % nähern, wobei also nahezu die ganze freiwerdende Energiemenge in potentielle mechanische Energie umgeformt wurde.

Auch für die anoxybiotische Arbeit (Cyankaliumvergiftung) hat WEIZSÄCKER einen hohen Wirkungsgrad von 60—80 % gefunden.

Der Muskel ist sonach eine geradezu ideale Maschine, welche in ihren Leistungen auch die vollkommensten technischen Motoren bei weitem übertrifft. Es ergeben sich daraus für die Auffassung des Kontraktionsvorganges Schlußfolgerungen, auf die ich schon bei früherer Gelegenheit hingewiesen habe SCHREBER[3]) schließt, daß weder die Wärmeenergie noch die Oberflächenenergie Zwischenenergieformen für die Muskelarbeit sein könnten: denn es wäre unmöglich, auf Grund dieser Energieformen einen Wirkungsgrad von auch nur 60 % zu berechnen Für plausibler hält SCHREBER von technisch-energetischen Gesichtspunkten aus die Quellungshypothese. Durch Quellungsenergie können Druckdifferenzen entstehen, welche die Konstruktion einer

---

[1]) HILL teilt, wie wir gehört haben, die bei der Bildung von 1 g Milchsäure auftretende Wärmetönung von 710 cal in 370 cal (= 53 %) für die Arbeitsphase und 340 cal. (= 47 %) für die Erholungsphase

[2]) **Literatur über den Wirkungsgrad der Muskelarbeit:** C OPPENHEIMER, Der Mensch als Kraftmaschine. Leipzig 1921, Verl. G Thieme, u Die Naturwiss 1920, Bd. 8, S. 64.

[3]) N. SCHREBER, Arch f. ges. Phys 1918, Bd. 159, S 219.

Maschine von so hohem Wirkungsgrade zum mindesten theoretisch möglich erscheinen lassen.

In diesem Zusammenhange erscheint es auch bemerkenswert, daß nach den Untersuchungen von J. R. KATZ[4]) die freie Energie der Quellung ihrer Wärmetönung gleichzusetzen ist.

KATZ hat gezeigt, daß die Quellung in bezug auf Wärmetönung, Dampfdruck und Volumskontraktion Mischungsvorgängen durchaus vergleichbar erscheint (z. B. der Mischung von Wasser mit Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Glyzerin). Nun hat aber NERNST gezeigt, daß für ideal verdünnte Lösungen die der Verdünnung entsprechende Wärmetönung = 0 ist. Umgekehrt muß aber für ideal konzentrierte Lösungen (und dieser Fall gilt für Quellungsvorgänge ebensogut wie für eine Mischung von konzentrierter Schwefelsäure mit Wasser) die Verdünnungswärme der maximalen Arbeit des Verdünnungsvorganges gleich sein.

---

4) J. R. KATZ, Akad. Wet. Amsterdam 1911, S. 959. Zit. nach HÖBER, Physik. Chemie der Zelle u. Gew. 1914, 4. Aufl., S. 761.

5) Zu den vorstehenden Überlegungen sei noch folgendes bemerkt: SCHREBER macht vom Standpunkte des Ingenieurs geltend, daß bei Berechnung des Wirkungsgrades des Menschen als Kraftmaschine fälschlich nicht A/Q, also der Quotient $\frac{\text{geleistete Arbeit}}{\text{umgesetzte Energie}}$ errechnet werde, vielmehr $\frac{A}{Q-Q_R}$ (Q_R = Energieverbrauch im Ruhezustande). Es führe das in der Physiologie dazu, für den Wirkungsgrad viel zu hohe Werte zu errechnen und so eine Vollkommenheit dort zu finden, wo sie tatsächlich gar nicht vorhanden sei.

XXI. Vorlesung.

Quellen der Muskelkraft. — Ermüdung. — Kontraktionstheorien.

Die Quellen der Muskelkraft.

Muskelarbeit auf Kosten von N-freiem Material.

Wir gelangen nunmehr zu der Erörterung der wichtigen Frage der »Quellen der Muskelkraft« und der Beeinflussung des allgemeinen Stoffwechsels durch die Tätigkeit der Muskeln Seit den längst vergangenen Tagen, da LAVOISIER erkannt hatte, daß die Muskelarbeit mit einem vermehrten Sauerstoffverbrauche einhergeht, bis in die jungste Gegenwart hinein hat dieses Problem nicht aufgehört, die Physiologen zu beschäftigen. Eine endlose Reihe von Arbeiten, welche insbesondere die Namen von PETTENKOFER und VOIT, FICK und WISLICENUS, PFLÜGER, RUBNER, TIGERSTEDT, JOHANSSON, CHITTENDEN, CHAUVEAU, BENEDIKT, ZUNTZ, DURIG und ihrer zahlreicher Schuler aufweist[1]), deutet den mühevollen Weg an, welchen rastlose Arbeit hier zurückgelegt hat. Nahezu allen jenen Meistern, welche die schwierige Kunst des Stoffwechselexperimentes geschaffen und zu immer höherer Vollkommenheit ausgestaltet haben, gebührt hier ein Teil des Verdienstes. Wenn aber das Problem heute, wie es scheint, bereits zu einem gewissen Abschlusse gelangt ist, so verdanken wir dies wohl vor allem der zielbewußten und unermüdlichen Forschungsarbeit der Zuntzschen Schule[2]). So sind wir denn in der erfreulichen Lage, die allerwichtigsten der so schwer errungenen Resultate mit wenigen Worten wiedergeben zu können, wobei ich Sie jedoch bitte, sich vor Augen zu halten, daß ein genaueres Eingehen auf diesen Gegenstand den Rahmen dieser Erörterungen weit überschreiten müßte.

JUSTUS LIEBIG hat die — ja sicherlich naheliegende — Annahme, das Arbeitsmaterial des Muskels sei der Eiweißbestand desselben, mit hartnäckiger Zähigkeit bis an sein Lebensende verteidigt. Es blieb FICK und WISLICENUS vorbehalten, durch ihre denkwürdige Faulhornbesteigung vom Jahre 1865 dieses Dogma zu erschuttern. Die beiden Forscher bestiegen nämlich das den Spiegel des Brienzer Sees um fast 2000 m überragende

---

[1]) **Literatur über den Einfluß der körperlichen Arbeit auf den allgemeinen Stoffwechsel:** C SPECK, Ergebn d. Physiol. 1903, Bd 2, I, S 1—49. — O. ATWATER, ebenda 1904, Bd 3, I, S. 497—622. — R TIGERSTEDT, Nagels Handb d. Physiol 1905, Bd 1, S. 441—458. — A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb d Pathol d Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 231—262, 379—398 — G LUSK, Ernährung und Stoffwechsel, ins Deutsche übertragen von L Heß Wiesbaden, J. F Bergmann, 1910, S 174—191. — E GRAFE, Pathol. Psysiologie d Stoffw. J. F. Bergmann, ebenda 1923, S 87—101. — A. LOEWY, Oppenheimers Handb. 1923, Bd. 6, S. 253—262. — A DURIG, Rona-Spiros Jahresber 1923, Bd. 1, S 186—188. — W. R. HESS, Physiologie der Arbeit, Naturwissensch. 1924, Bd 12, S. 1031

[2]) BORNSTEIN, CASPARI, DURIG, FRENZEL, GERHARTZ, LOEB, KATZENSTEIN, F. MÜLLER, OPPENHEIMER, REACH, SCHUMBURG, L ZUNTZ u a

Faulhorn, genossen dabei nur N-freie Kost und sammelten den während der Besteigung und des darauf folgenden Halbtages ausgeschiedenen Harn. Aus der darin enthaltenen N-Menge konnte der Eiweißzerfall berechnet werden. Aus dem Körpergewichte der Bergsteiger und der erzielten Niveaudifferenz ergab sich das Minimum der geleisteten Arbeit, die aber in Wirklichkeit viel größer gewesen ist, da die gesteigerte Herz- und Respirationsarbeit sowie die Energievergeudung durch zwecklose Bewegungen nicht mit eingerechnet war. Da ergab sich nun ohne weiteres die fundamentale Tatsache, daß die N-Ausscheidung nur wenig größer war als in der Ruhe und daß die Verbrennungswärme des im zerfallenen Eiweiß enthaltenen Kohlenstoffs und Wasserstoffs ganz unmöglich den Energieaufwand der Bergbesteigung zu decken vermochte. Derselbe war also im wesentlichen auf Kosten N-freien Materials gegangen.

Die ersten exakten Versuche, um die gewaltige Steigerung der Kohlensäureausscheidung und der Sauerstoffaufnahme, die mit einer Arbeitsleistung verbunden ist, messend zu verfolgen, sind in den 60er Jahren von CARL VOIT in München ausgeführt worden, indem er Hunde in einem großen Tretrade laufen ließ. Dann haben PETTENKOFER und VOIT mit Hilfe ihres Respirationsapparates derartige Versuche am Menschen ausgeführt. Gleichzeitige Harnanalysen lehrten, daß weder die Stickstoff- noch die Schwefelsäureausscheidung durch mäßige Arbeitsleistung eine wesentliche Zunahme erfährt.

Dagegen genügen schon geringfügige Muskelanstrengungen, um den Gaswechsel wesentlich zu steigern So kann z B schon eine Fingerübung am Klavier den Umsatz um 12 % steigern, der Übergang aus der liegenden in die sitzende Stellung um 7 % usw Insbesondere dank der Schule von N. Zuntz liegt gegenwärtig ein gewaltiges Beobachtungsmaterial[1]) über die Änderungen des Umsatzes durch Marschieren, Bergsteigen, Radfahren, Schwimmen, Rudern, durch Dreharbeit u dgl. vor, unter Berücksichtigung des Anteiles von Atmungs- und Herzarbeit, des Einflusses von Übung und Training, von Ermüdung usw.

Schon dem Entdecker des Glykogens, CLAUDE BERNARD, war das Schwinden des Glykogenvorrats in Leber und Muskeln bei der Arbeit bekannt gewesen. Diese Tatsache ist später von KÜLZ und sehr vielen anderen Forschern bestätigt worden. Davon war ja schon in der vorigen Vorlesung die Rede.

Muskelarbeit auf Kosten von Eiweiß und Fett

Wir sind uns heute also im klaren darüber, daß Muskelarbeit in erster Linie auf Kosten stickstofffreien Materiales geleistet wird, demnach auf Kosten von Kohlehydraten und Fetten. Fett und Kohlehydrat dürfen als Quellen der Arbeitsenergie für hochwertig gelten, wobei allerdings zu bemerken ist, daß der Organismus, soweit der Vorrat an leicht mobilisierbarem Kohlehydrat reicht, dasselbe dem Fett gegenüber bevorzugt So hat man z. B. bei Soldaten im Beginn eines Marsches einen hohen, am Ende desselben einen niedrigeren respiratorischen Quotienten beobachtet, da zunächst das verfügbare Kohlehydrat und sodann erst Fett verbrannt wurde. Die Lehre, daß das Fett, bevor es verbrannt werden kann, erst unbedingt zu Zucker umgewandelt werden müsse, ist heute so ziemlich verlassen; auch ist man sich darüber klar geworden, daß eine solche intermediäre Umwandlung mit dem Verluste von etwa einem Drittel der verfüg-

[1]) **Literatur über Änderungen des Umsatzes nach Muskelarbeit:** A. LOEWY, Oppenheimers Handb 1923, Bd. 6, S. 233—262.

baren Energie verbunden wäre. Die Bedeutung der Arbeit für den Fettumsatz findet, wie allgemein bekannt, bei der Therapie der Fettsucht weitgehende Beachtung; ebenso weiß man, daß die Fette vermöge ihres hohen Brennwertes bei geringer Masse und vermöge der relativ geringen Leistung, welche die Assimilation derselben den Verdauungsapparaten zumutet, bei der Ernährung schwer arbeitender Menschen eine große Rolle spielen. Die Tatsache des Zuckerverbrauches durch arbeitende Muskeln tritt auch in Versuchen von HOHLWEG[1]) zutage, der nach subkutaner Zufuhr von Galaktose, Maltose und Saccharose erheblich weniger davon im Harne zum Vorschein kommen sah, wenn er die Tiere im Tretrade laufen ließ, als wenn sich dieselben im Ruhezustande befanden.

Auch Eiweiß kann zweifellos als Quelle der Muskelkraft dienen und wird als solche auch wirklich herangezogen, wenn stickstofffreies Material nicht in genügendem Maße zur Verfügung steht. Ein bekannter Versuch PFLÜGERS, der einen ausschließlich mit Eiweiß ernährten Hund lange Zeit hindurch arbeitsfähig erhalten hat, bildet eine Illustration dieser Tatsache, welche vielfach in dem Sinne gedeutet wird, daß das Eiweiß zunächst zur Zuckerbildung verwendet und dieser sodann erst bei der Arbeit verbraucht wird. Ein instruktiver Versuch, den ROHDE[2]) im Laboratorium Gottliebs in Heidelberg mit einer dem Warmblüterherzen angepaßten Modifikation des Kronecker-Williamschen Froschherzapparates ausgeführt hat, lehrt, daß ein durch Ausspülung von den Blutbestandteilen befreites Herz von seinem eigenen Bestande lebt und nicht nur Fett, sondern auch Eiweiß verbrennt

ZUNTZ[3]) war der Ansicht, daß die drei Hauptnährstoffgruppen, nämlich Eiweiß, Fett und Kohlehydrat, ebenso wie auch leicht verbrennbare organische Säuren, Alkohole, Amide usw., einander als Quellen der Muskelkraft gleichwertig sind und daß in allen Fällen etwa ein Drittel der umgesetzten chemischen Energie in Form mechanischer Leistung zum Vorscheine kommen kann.

Nach neueren Untersuchungen des hervorragenden dänischen Stoffwechselforschers KROGH[4]) verhalten sich aber Fett und Kohlehydrat in bezug auf Energielieferung bei der Muskelarbeit keineswegs isodynam. Vielmehr ist der Aufwand für ein und dieselbe Arbeit um rund 10% höher, wenn sie vorwiegend auf Kosten von Fett geleistet wird, als wenn dies auf Kosten von Kohlehydrat geschieht.

Auf Grund der Untersuchung des respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O_2}$ nimmt A. V. HILL[5]) an, daß sich der ganze Erholungsvorgang auf Kosten von Kohlehydrat abspielt. Erst wenn dieses verbraucht ist, wird wahrscheinlich Fett umgewandelt, was an einem Absinken des Quotienten kenntlich ist. Wenn man Froschschenkel mit milchsäurehaltiger, O_2-gesättigter Ringerlösung durchströmt, kann man nach O. MEYERHOF[6]) eine Zunahme des Glykogengehaltes derselben wahrnehmen; dabei beträgt der »Oxy-

---

1) HOHLWEG, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55, S. 390.

2) E. RHODE (Pharmak. Inst., Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 68, S. 181.

3) N. ZUNTZ, Festrede, gehalten am 26. Januar 1908. Berlin, Verl. Parey. — Oppenheims Handb. 1925, Bd. 6, S. 412—457.

4) Vgl. A KROGH und LINDHARD, Biochem. Journ. 1920, Bd. 14.

5) A. V. HILL, Science Vol. 60, p. 505. Chem. Zentralbl. 1925, Bd. 1, S. 1098.

6) O. MEYERHOF, K. LOHMANN und R. MEIER, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 157, S. 459.

dationsquotient der Milchsäure« $\frac{\text{verschwundene Milchsäure}}{\text{oxydierte Milchsäure}} = 4{,}3$, genau wie bei der Erholung des Muskels (vgl. die vorige Vorlesung). Die Milchsäure ist eben ein exquisiter Zuckerbildner. Von allen anderen Zuckerbildnern ist anscheinend nur die Brenztraubensäure $\begin{matrix} CH_3 \\ CO \\ COOH \end{matrix}$ imstande, das gleiche wie die Milchsäure zu leisten[1]).

O. Meyerhof[2]) hat kürzlich zu der Frage der Energiequelle bei der Muskelarbeit in folgender Weise Stellung genommen

»Hill und seine Mitarbeiter fanden am ganzen Menschen, daß der respiratorische Quotient bei einer kurzen und kräftigen Muskelanstrengung im ganzen Zyklus der Arbeits- und Erholungsperiode = 1 ist, selbst bei einseitiger Fetternährung. Es liegt daher nahe, daß die verschiedenen, mit dem Studium des Muskelstoffwechsels beschäftigten Autoren, ebenso wie es Krogh und Lindhard tun, die Vorstellung vorziehen, daß das Fett in Kohlehydrat umgewandelt werde, ehe es im Muskel verbrannt wird — ohne indes die Möglichkeit, daß das Fett direkt verbrannt werde, vollständig abzulehnen. . . . Wenn, wie Lusk[3]) angibt, ein hungernder Hund bei fehlen von Kohlehydrat Arbeit mit demselben Nutzeffekt der Oxydation leistet, wie bei Kohlehydratzufuhr, so spricht dies allerdings zugunsten einer direkten Fettverbrennung, falls die Energie nicht durch Eiweißzersetzung gedeckt werden kann . . . Auch in einer neuen Arbeit . ist von mir gezeigt worden, daß der isolierte ruhende Warmblutermuskel zwar in reiner Salzlösung neben Kohlehydrat auch Eiweiß und wahrscheinlich auch Fett verbrennt, besonders bei Hungertieren, — daß dagegen in einer Lösung, deren Zuckergehalt dem des Blutes entspricht, die auf Eiweißverbrennung zu beziehende Ammoniakabspaltung fast ganz unterbleibt und der O_2-Verbrauch durch Zuckerschwund gedeckt ist. Der lebende Muskel wird aber ja unter allen Umständen mit Blutzucker versorgt.«

Weitere Versuche aus Hills Laboratorium[4]) haben ergeben, daß bei kurzer Arbeitsleistung fetternährter Menschen während der Arbeitsleistung ausschließlich Kohlehydrat verbrannt wird (der respiratorische Quotient während der Ruhe 0,7, während der Arbeit aber 1,0). Bei längerer Arbeitsleistung sinkt der respiratorische Quotient bei normal Ernährten erst nach etwa 20 Minuten, bei Fetternährten aber schon nach 3 Minuten. Bei kurzer Muskelübung verhält sich also der ganze Körper wie ein isolierter Muskel, der nach Meyerhof nur Kohlehydrat verbrennt.

---

[1]) Diesen Feststellungen gegenüber erscheint es recht auffallend, daß Vilém Laufberger (Brünn, Biochem. Zeitschr 1925, Bd 158, S. 259) bei neuen Untersuchungen über den Einfluß intermediärer Produkte auf den Gaswechsel des Kaninchens im Respirationsversuche nur das Dioxyazeton $\begin{matrix} CH_2.OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2.OH \end{matrix}$ den Kohlehydraten gleichwertig gefunden hat. Die Milchsäure und die Brenztraubensäure dagegen werden angeblich innerhalb kurzer Zeit kaum oder nur zum geringen Teile bis zu $CO_2 + H_2O$ verbrannt.

[2]) O. Meyerhof, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd 158, S 218.

[3]) Vgl. Graham Lusk, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 156, S. 334.

[4]) K. Furusawa, Proc. Roy. Soc. London, Serie B, Vol. 98, p. 63; vgl. auch: Hill, Long und Lupton, ebenda Vol. 97, p. 155.

Steigerung der Leistungsfähigkeit durch chemische Agentien.

Fett und Proteine dienen wahrscheinlich dazu, den verbrauchten Vorrat an Kohlehydrat zu ersetzen

Man hat sich vielfach bemüht, der Lösung der Frage nach der Quelle der Muskelkraft auch auf dem Wege näher zu kommen, daß man den Einfluß verschiedener chemischer Agentien auf die Leistungsfähigkeit des arbeitenden Muskels auf experimentellem Wege studiert hat.

So hat man gefunden, daß das Kontraktionsvermögen des isolierten, überlebenden Herzen unter dem Einflusse von Harnstoff[1]) und der verschiedensten Aminosäuren[2]) länger erhalten bleibt; doch scheint es mir nicht ausreichend klargestellt zu sein, inwieweit etwa eine Neutralisation der sich bei der Muskelarbeit anhäufenden Milchsäure durch Aminogruppen bei diesem Effekte beteiligt ist.

Es haben ferner eine große Anzahl ergographischer Beobachtungen an Menschen und physiologische Experimente an Tieren, verbunden mit den praktischen Erfahrungen von Bergsteigern, Radfahrern usw, gezeigt, daß die Zufuhr größerer Zucker- und Alkoholmengen den ermüdeten Muskel unter Umständen zu neuen Kraftleistungen zu befähigen vermag[3]). Gemeinsam mit meinem Kollegen C. Schwarz[4]) an dem Gastrocnemius lebender Katzen ausgeführte Versuche haben uns jedoch darüber belehrt, daß diese Leistungsvermehrung in nervösen Einflussen, insbesondere auch in einer erregenden Wirkung auf die nervosen Endapparate oder die »rezeptiven Substanzen« Langleys eine ausreichende Erklarung finden. Dagegen vermag weder die Zufuhr von Zucker, noch von Alkohol einen mit Hilfe von Kurare nervösen Einflüssen vollständig entzogenen, arbeitenden Warmblütermuskel unmittelbar und momentan zu einer erhohten Arbeitsleistung zu befähigen, die etwa im Sinne einer direkten Umsetzung zugeführter chemischer Energie in kinetische Energie gedeutet werden könnte[5]).

Wohl aber fanden wir eine Reihe von Substanzen, die befahigt sind, das Muskelplasma extra corpus zur Gerinnung zu bringen (wie das Rhodannatrium, das salizylsaure Natrium, das Veratrin, das Chinin, das Koffein), in hohem Grade geeignet, die Arbeitsleistung des Muskels zu steigern. Dabei handelt es hier sich neben einer erregenden Wirkung auf nervöse Endapparate, welche durch Kurare ausgeschaltet werden kann, auch um eine direkte Einwirkung auf die kontraktile Muskelsubstanz.

Chemie der Ermüdung.

Der große Komplex der Ermüdungserscheinungen findet in Arnold Durigs wertvoller Monographie[6]) eine umfassende Behandlung.

---

1) S Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 385 und Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1906, Bd. 6, S 71, 213 — E. L. Backmann, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd 19, S. 771 und Skand Arch f. Physiol 1908, Bd 20, S 5.

2) F. Lussana, Arch di Fisiol. 1909, Vol. 8, p. 473, Arch. internat. de Physiol 1910, Vol. 9, p. 393 und C. R Soc. de Biol 1908, Vol 65, p. 60.

3) **Literatur über den Einfluß des Zuckers und des Alkohols auf die Muskelleistung:** R. Heinz, Handb f exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 1, I, S. 598ff. Jena 1905. — H. H. Meyer und R Gottlieb, Exper Pharmakol. 1910, S. 352ff.

4) O. v. Fürth und C. Schwarz, Pflügers Arch. f ges. Physiol. 1909, Bd. 129, S 525

5) Vgl. J. Grober, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 95, S. 137. — H. A. Stewart, Journ. of exper. Med. 1910, Vol. 12, p. 59.

6) A. Durig, Die Ermüdung, Wien. Verl. Alfred Hölder 1916 — Das österr. Sanitätswesen 1916, Bd. 28, Beiheft zu Nr. 18/21.

»Die Ermüdung«, sagt DURIG, »ist der Ausdruck eines Mißverhältnisses zwischen Assimilation und Dissimilation. Hierbei kommt einerseits in Frage der Verbrauch energieliefernden Materiales, der nicht durch entsprechenden Ersatz kompensiert wird, und andererseits die Bildung von schädlichen Stoffen, die dem Dissimilationsprozesse entstammen, aber nicht rasch weggeschafft werden, also das Auftreten sogenannter »Ermüdungsstoffe«.

Man gelangt so dazu, der »Ermüdung« im engeren Sinne des Wortes den Begriff »Erschöpfung« gegenüberzustellen.

Milchsäure und Phosphorsäure

Den weitaus ersten Rang unter den Ermüdungsstoffen beansprucht zweifellos die Milchsäure. Von der Milchsäurebildung bei der Muskelarbeit und von ihrer Einwirkung auf die Muskelkolloide war schon früher ausführlich die Rede. Wir wissen ferner, daß die Milchsäure aus dem ermüdeten Muskel in das Blut und in den Harn übergehen kann. Die Vorstellungen, welche man sich über die teilweise Verbrennung bzw die Umwandlung der Milchsäure in Laktazidogen und Glykogen gebildet hat, sind schon früher ausführlich abgehandelt worden.

Neben der Milchsäure steht heute als Ermüdungsstoff die Phosphorsäure dank den erfolgreichen Laktazidogen-Untersuchungen G. EMBDENS und seiner Mitarbeiter im Vordergrunde des Interesses. Das Wesentliche über diesen Gegenstand ist auch schon früher mitgeteilt worden. Bei der Ermüdung treten Kolloidveränderungen ein, mit denen gleichzeitig sich die Fähigkeit zur Laktazidogensynthese vermindert[1] Nach MEIERHOF[2]) wird die Säuerung des Muskels in ermüdeten, ebenso wie im starren Muskel ausschließlich durch Milchsäure bewirkt Da die Hexosephosphorsäure im ruhenden Muskel als Alkalisalz vorhanden sein dürfte, kann man erwarten, daß das bei ihrer Spaltung auftretende Alkaliphosphat die Reaktion nicht wesentlich verschieben dürfte

Kohlensäure

Die früher vielfach auch der Kohlensäure zugeschriebene Rolle eines Ermüdungsstoffes wird von DURIG völlig abgelehnt:

»Es kann als vollkommen sichergestellt gelten daß die Kohlensäure, die bei der Arbeit gebildet wird, hierbei nicht als wesentlicher Faktor in Betracht kommt, denn die CO_2-Spannungen, die im Blute auftreten mußten, um eine Herabsetzung der Leistung auszulösen, sind so hohe, daß unter gewöhnlichen Bedingungen von einem lähmenden Einflusse der CO_2 nicht die Rede sein kann.«

Umgekehrt scheint vielmehr die Gegenwart von CO_2 geradezu die Vorbedingung für die reguläre Funktion mancher muskulärer Mechanismen zu bilden. Zum mindesten haben G. MANSFELD und A. v SZENT-GYÖRGYI[3] folgendes festgestellt Wird das isolierte Herz von Amphibien mit Ringerlösung durchströmt, welche frei von CO_2 ist und statt $NaHCO_3$ in 0,002 normaler Konzentration Alkalien enthält, die imstande sind CO_2 zu binden (z B NaOH, Na_2CO_3, NH_4OH), so beobachtet man eine fortschreitende Verlangsamung des Herzschlages, schließlich Herzstillstand Das akapnische Herz nimmt sogleich seine normale Tätigkeit auf, wenn man es mit einer Ringerlösung durchströmt, welche 0,002n freie CO_2 enthält. Der überlebende Darm beantwortet die Entziehung von CO_2 mit der Einstellung der automatischen Pendelbewegungen.

HURTHE hat seinerzeit beobachtet, daß gefrorene, getrocknete und jahrelang aufbewahrte Hydrophilusmuskeln bei Befeuchtung mit Ringerlösung sich noch kontrahieren. Das in dieser wirksame Agens soll nun das Natriumbikarbonat sein.

---

1) G. EMBDEN, Tag d. physiol. Ges. Rostock 1925, Ronas Ber. Bd. 32, S. 690.

2) O MEIERHOF und K. LOHMANN, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd 168, S. 161.

3) G. MANSFELD und A. v. SZENT-GYÖRGYI, Arch. f. d ges Physiol. 1920, Bd. 184, S. 236.

Es wird nun daraus gefolgert, daß die Kohlensäure auch im lebenden Muskel einen wesentlichen Faktor der Verkürzung bedeute [1])

Eine derartige Vorstellung erscheint durchaus nicht implausibel. Es muß jedoch mit allem Nachdrucke hervorgehoben werden, daß diese meine Feststellung keine Anerkennung der meiner Überzeugung nach durchaus verfehlter osmotischen Kohlensäuretheorie der Muskelkontraktion WACKERS bedeutet. WACKER stellt sich nämlich vor, daß die innerhalb der Muskelelemente auftretende Milchsäure Kohlensäure aus den Alkalikarbonaten austreibe und dadurch (gleichzeitig mit dem Zerfalle hochmolekularer Substanzen) eine Steigerung des osmotischen Druckes innerhalb der länglichen bläschenförmigen Fibrillenabschnitte und damit ein Einströmen von Wasser aus der Umgebung in dieselben bewirke Dadurch sollen diese der Kugelgestalt unter Verkürzung zustreben, bei höheren Verkürzungsgraden aber sich zu preßkuchenartigen Gebilden abplatten. Wer sich für die Gründe interessiert, die mich und andere veranlaßt haben, osmotische Theorien der Muskelkontraktion im allgemeinen, WACKERS Kohlensäuretheorie aber im besonderen abzulehnen, mag dies, ebenso wie WACKERS Gegenargumente, in früheren Abhandlungen nachlesen [2])

Die Hoffnung, den Autor selbst jemals überzeugen zu können, habe ich freilich längst aufgegeben.

Rolle der Kaliumsalze.

Es ist sehr wohl möglich und durchaus nicht unwahrscheinlich, daß die Kaliumsalze des Muskels zu den Ermudungsvorgängen in einer bedeutsamen Beziehung stehen. Wie aus den älteren Untersuchungen von J. RANKE, sowie aus den neueren von F. S. LEE sowie von BURRIDGE [3]) zu ersehen ist, bewirken K-Salze in höheren Konzentrationen (KCl 1,5—5 %) Kontraktion und Tetanus; in niederen Konzentrationen äußern sie eine ermüdende Wirkung. Bei Perfusionsversuchen tetanisierter Muskeln nimmt die Menge des Kaliums in der Perfusionsflüssigkeit zu Es ist dies von BURRIDGE in dem Sinne gedeutet worden, daß die neugebildete Milchsäure das Kalium aus kolloidalen Bindungen verdränge und in Freiheit setze. Es steht diese Auffassung mit der auf thermodynamische Beobachtungen gestützten Annahme MEYERHOFS einer Neutralisierung der Milchsäure durch an die Muskelplasmaproteine gebundene Basen im besten Einklange Die aus ermüdeten Muskeln stammenden, im Blute zirkulierenden Kaliumverbindungen sollen angeblich bei den Erscheinungen allgemeiner Ermüdung eine wichtige Rolle spielen. Es wäre nicht unmöglich, daß die Beobachtung Mossos, derzufolge das Blut ermudeter Tiere, anderen Tieren infundiert, ermüdend wirken soll, dadurch eine Erklärung fände.

Nach MITCHELL und WILSON [4]) bewirkt maximale Ermüdung einen erheblichen K-Verlust des Froschmuskels, der auf eine tiefgreifende Änderung des Verhältnisses zwischen dissoziiertem und nicht dissoziiertem Kalium bezogen werden kann [5]).

---

[1]) W. STRAUBE (Labor v HÜRTHLE), Pflügers Arch 1922, Bd. 194, S. 574.

[2]) Vgl diesbezüglich O FÜRTH, Asher-Spiros Ergebn 1919, Bd. 17, S. 530—537, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 113, S. 42; Bd. 126, S. 55. — Oppenheimers Handb 1924, Bd 8, S. 81—82.

[3]) W BURRIDGE, Journ. of Physiol. 1906, Vol. 41, p 285

[4]) P. H. MITCHELL and J. W. WILSON, Journ. of Gen. Physiol. 1921, Vol. 4, p. 45.

[5]) Nach G. M NEUSCHLOSS kommt das Kalium im Skelettmuskel in drei Bindungsformen vor: solches, welches in vitro diffundiert, solches, das nur in vivo diffundiert und solches, welches überhaupt nicht diffundiert Die letztgenannte Form soll in enger Beziehung zum Tonus stehen. Bei Kontraktionen besteht angeblich erhöhte Kaliumbindung, was sich mit obiger Vorstellung einer Verdrängung von Kalium aus kolloidaler Bindung durch Milchsäure wohl nur schwer vereinen läßt. Die Frage erscheint also durchaus ungeklärt. Pflügers Arch. 1924, Bd. 204, S. 374; Bd. 207, S 27, 37, 43, 52.

N-haltige Extraktivstoffe und Kenotoxine.

Man hat für die verschiedensten Muskelextraktivstoffe die Rolle von Ermüdungsstoffen beansprucht. Wie aus dem früher Gesagten hervorgeht, erscheint eine solche Annahme weder für das Kreatin, noch für die Purinkörper, noch aber für das Karnosin oder Karnitin ausreichend begründet.

Ebensowenig erscheint die Annahme der physiologischen Bedeutung von hochmolekularen Stoffen von Toxincharakter, den »Kenotoxinen« WEICHARDTS vorläufig irgendwie fest fundiert. Auch ist es keineswegs gelungen einen Unterschied in der Wirkung des Saftes ermüdeter und nicht ermüdeter Muskeln auf die Arbeitsleistung ausgeschnittener Muskeln sicherzustellen. Beiderlei Säfte vermindern vielmehr die Arbeitsleistung in gleichmäßiger Weise[1])

Erscheinungen der Ermüdung

Bereits RANKE (1863) hat die Tatsache sichergestellt, daß ein bis zur Erschöpfung tetanisierter Muskel sich unter Umständen erholen kann, wenn er mit physiologischer NaCl-Lösung durchspült wird Noch besser gelingt dies bei Durchspülung mit schwach alkalischen bzw. mit sauerstoffgesättigten Salzlösungen. Es liegt dabei zum mindesten sehr nahe, an die Milchsäure zu denken, welche aus dem Muskel ausgespült, unter Einwirkung von Sauerstoff zum kleinen Teile verbrannt, zum größeren Teile aber in ihre physiologische Vorstufe rückverwandelt wird.

Nach neuen Untersuchungen aus Meyerhofs Laboratorium[2]) liegt kein Anhaltspunkt dafür vor, daß die Ermüdung durch irgend etwas anderes bedingt sei, als durch Milchsäureanhäufung

Dagegen fand sich in Ashers Laboratorium[3]) bei Untersuchung von ermüdeten, im lebenden Körper befindlichen Froschmuskeln keine erhebliche Milchsäureanhäufung (0,049 % gegenüber dem normalen Mittel 0,032 %). Niemals wird das an ausgeschnittenen tetanisierten Muskeln erzielte Ermüdungsmaximum von 0,35 % auch nur annähernd erreicht. Im lebenden Körper wird eben die Milchsäure prompt beseitigt, teils durch Wiederaufbau zu Kohlehydrat, teils aber auch durch Übergang in das Blut[4]).

Sowohl das osmotische Verhalten des ermüdeten Muskels in vitro, als auch sein erhöhtes Wasseranziehungsvermögen in vivo erscheint durch eine Säureanhäufung aus kolloidchemischen Gründen ungezwungen erklärt. Dasselbe gilt für den beschleunigten Eintritt der Totenstarre im Zustande der Ermüdung, das Treppenphänomen (mit Treppe, Plateau, Ermüdungsabfall), die Dehnung der Zuckung und den Verkürzungsrückstand. Was endlich die Arbeitsleistung des ermüdeten Muskels betrifft, ist bekanntlich die Ermüdung um so größer, je größer die Arbeitsleistung. Eine Arbeitsleistung, welche ein schon ermüdeter Muskel leistet, wirkt viel erschöpfender, als die viel größere Arbeit eines ausgeruhten Muskels. Diese und ähnliche Beobachtungen erscheinen einer kolloidchemischen Deutung nicht unzugänglich. Man könnte sich beispielsweise sehr wohl vorstellen, daß, wenn die Stabilität der Muskelkolloide schon infolge Milchsäurebeladung sozusagen an der Kippe ist, bereits ein geringes Plus an Milchsäure genügen wird, um die Gleichgewichtsverhältnisse des ganzen kolloidalen Systems völlig umzustoßen.

---

[1]) F S. LEE (New-York), Abstr Physiol. Kongr Edinburgh 1923.
[2]) K MATSUOKA, Pflügers Arch 1924, Bd. 202, S. 573.
[3]) F BÜRGI, Zeitschr. f Biol. 1924, Bd. 81, S 253.
[4]) G. LILJESTRAND (Stockholm), Abstr Physiol Kongr. Edinburgh 1923. Abnahme des p_H des Blutes bei der Muskelarbeit um 0,018—0,019.

Zusammenfassend können wir soviel sagen, daß nichts von allem dem, was wir derzeit über die Ermüdung und ihre Begleiterscheinungen wissen, mit der Annahme einer dominierenden Rolle einer Säureanhäufung (Milchsäure, vielleicht daneben auch Phosphorsäure) beim Zustandekommen der Ermüdungserscheinungen unvereinbar erscheint.

Ich möchte dieses Kapitel nicht verlassen, ohne auf die Lehre ASHERS[1] von der praktischen Unermüdbarkeit des Muskels unter physiologischen Bedingungen hingewiesen zu haben. Wird am völlig unversehrten Tiere der Muskel rhythmisch gereizt, so erweist er sich, wenn die Reize nicht allzu schnell aufeinander folgen, unermüdbar und kann viele Stunden lang gleichmäßig arbeiten Im Sinne obiger Vorstellungen wird man dies so zu deuten haben, daß die Ermüdung eben dann ausbleiben werde, wenn die Neubildung und Beseitigung der Milchsäure sich gerade das Gleichgewicht halten.

Theorien der Muskelkontraktion.

Da keine der Theorien, welche die Muskelkontraktion aus dem osmotischen Drucke als treibender Kraft zu erklären versuchten, der Kritik standzuhalten vermochte[2], sind es gegenwärtig eigentlich nur zweierlei Theorien der Muskelkontraktion, in die sich zur Zeit die Meinungen der großen Mehrzahl von Physiologen teilen. Die Oberflächenspannungstheorien und die Quellungstheorien.

Oberflächenspannungstheorien

Zahlreiche Forscher vertreten die Anschauung, daß Veränderungen der Oberflächenspannung gewisser Formelemente der kontraktilen Substanz zu der Flüssigkeitsverschiebung innerhalb dieser Elemente, und damit zu den Kontraktionsphänomenen in unmittelbarer Beziehung stehen.

Was zunächst für die Oberflächenspannungstheorie einnimmt, ist der Umstand, daß sie sowohl die Muskelkontraktion als auch die amöboiden Bewegungen aus dem gleichen Prinzipe heraus erklärt Es sei hier insbesondere an QUINCKES und BERNSTEINS bekannte Versuche über die amöboiden Bewegungen von Tropfen erinnert.

Nach der Fassung, welche BERNSTEIN seinerzeit dieser Theorie gegeben hat, müßte man sich die Fibrille aus der Länge nach angeordneten, in ein sarkoplasmatisches Medium eingebetteten, sehr kleinen Ellipsoiden zusammengesetzt denken, welche durch feste Fäden der Länge nach untereinander verknüpft sind, und welche unter der Wirkung einer die Oberflächenspannung steigernden Verkürzungssubstanz (Milchsäure?) der Kugelgestalt zustreben.

Die gegen die Oberflächenspannungstheorie geltend gemachten Einwände beziehen sich hauptsächlich auf: 1. Das Fehlen scharfer Trennungslinien innerhalb der kontraktilen Substanz. 2. Auf die Dimensionen der sichtbaren Formelemente. Dieser Einwand wird allerdings durch die Entdeckung der Bottazzischen Myosingranula abgeschwächt, vermöge deren die Oberflächenentfaltung innerhalb der kontraktilen Elemente ungeheuer vergrößert erscheint. 3. Auf den Mangel chemischer Vorbedingungen für die Entstehung hoher Oberflächenspannungen innerhalb der Muskelelemente. 4. Auf die Kontraktions-

[1] L ASHER (Bern) und Mitarbeiter, Pflügers Arch. 1920, Bd 194, S 230, Zeitschr. f. Biol. Bd 77. — J. H. GUERRA, Zeitschr. f. Biol. 1925, Bd 82, S. 325.

[2] Näheres darüber bei O. v. FURTH, Asher Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S. 530—537.

kraft des Muskels bei Ruhe und Verkürzung. 5. Auf den Mangel klarer Vorstellungen darüber, wie etwa die (die Verkürzung auslösende) Milchsäure die Oberflachenspannung der kontraktilen Elemente steigert.

Tatsächlich ist durch die sorgfaltigen Versuche von BOTTAZZI und D'AGOSTINO[1]), welche die Veränderungen der Viskosität und Oberflächenspannung von Muskeleiweißlösungen unter der Einwirkung von Milchsäure zum Gegenstande hatten, gezeigt worden, daß nach Maßgabe, wie die Myosingranula unter Milchsäureeinwirkung aus dem Zustande der Suspension in denjenigen der echten Losung ubergehen, ein Anstieg der Viskosität und gleichzeitig ein Abfall der Oberflächenspannung in Erscheinung tritt.

Die Oberflächenspannungstheorie setzt ferner 6 die Annahme zugfester Verbindungen zwischen den kontraktilen Elementen voraus. »Wir mußten annehmen«, sagt HURTHLE, »daß sie der Lange nach zugfest verbunden sind oder in einem Medium eingebettet liegen, das bei ihrer Formveränderung nicht ausweicht, sondern diese mitmacht. Wir mussen also, um die Theorie aufrecht zu erhalten, zu Hypothesen greifen, deren Prüfung vorläufig nicht möglich ist.«

Eine neuere Form der Oberflächenspannungstheorie, stellt die Lilliesche Aggregationstheorie[2]) dar. Im Sinne dieser Hypothese wäre die Kontraktion durch Aggregation von Kolloidteilchen bedingt LILLIE gibt dem Gedanken Ausdruck, daß innerhalb eines kolloidalen Systems, entsprechend der ungeheueren Ausdehnung der Grenzflache zwischen den beiden Phasen, eine große Energiemenge in Form von Oberflächenspannung verfügbar sei. Vollzieht sich nun innerhalb eines derartigen Systems eine Aggregation kolloidaler Teilchen, so nimmt die Oberflachenentfaltung und dementsprechend auch die Summe der Oberflächenspannungen ab Es wird dementsprechend potentielle Energie verfügbar, welche als kinetische Energie in Erscheinung treten kann

Ich habe schon bei fruherer Gelegenheit der Meinung Ausdruck gegeben, daß ich zwar die Oberflächenspannungstheorie in ihrer älteren Fassung, wie sie seinerzeit von BERNSTEIN formuliert worden ist, für wenig wahrscheinlich halte. Ich bin jedoch weit davon entfernt, die große Bedeutung der Oberflächenenergie und ihre Wandlungen fur die energetischen Vorgänge im Muskel leugnen zu wollen. Keinesfalls darf eine der modernen Kolloidchemie Rechnung tragende Auffassung die Bedeutung der Oberflächenenergie und ihrer Wandlungen für die energetischen Vorgänge Vorgänge innerhalb des Muskels gänzlich außer acht lassen.

A. V. HILL, sicherlich einer der allerbesten Muskelphysiker unserer Zeit, lehnt die Bernsteinsche Theorie aus physikalischen Gründen ab. Dagegen besteht nach ihm die Möglichkeit einer Wirkung der Milchsäure auf die Oberflächenschichten eines Systems von flüssigen Kristallen innerhalb der Muskelfasern[3]), was sich mit meiner Auffassung (s. u.) völlig deckt.

---

[3]) F. BOTTAZZI und E. D'AGOSTINO, Atti Accad Lincei, 2 Semestre 1912, Vol 21, p 221, 561; 2 Semestre 1913, Vol. 23, p 138. — Vgl. auch C C ERDMANN, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol 14, p. 141. — L. BERCZELLER, Biochem Zeitschr. 1913, Bd. 53, S 214.

[1]) R. S LILLIE, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Vol. 16, p 147.

[2]) (Nach W. E. GARNER) s. A. V. HILL, Proc Roy. Soc. B. 1925, Vol. 98, p. 506.

Die Säurequellungstheorie in ihrer älteren Fassung.

Wenngleich die thermodynamische Quellungstheorie ENGELMANNS definitiv abgelehnt erscheint, so war doch der Grundgedanke ENGELMANNS, demzufolge positiv einachsige doppelbrechende Gebilde unter gewissen Bedingungen und gewissen Spannungsverhältnissen sich bei der Quellung verkürzen können, durchaus berechtigt, ob auch die Bedingungen, unter denen sich eine derartige Quellung tatsächlich vollzieht, nur unvollkommen bekannt sind.

In wie hohem Grade sich eine derartige Quellungsverkürzung geltend machen kann, ist aus einer neueren Untersuchung von A EWALD[1]) zu ersehen Es ist eine charakteristische Eigenschaft der kollagenen Fibrillen des Bindegewebes, daß sie in kochendem Wasser unter bedeutender Verkürzung plötzlich mit großer Kraft zusammenschnurren und dabei gleichzeitig dicker und glasig durchscheinend werden. Die maximale Verkürzung geht bei Mäuse-, Frosch- und Fischsehnen bis auf $^1/_4$ der ursprünglichen Länge bei mit Trypsin vorverdauten Mausesehnen sogar auf $^1/_{10}$ (!) ihrer ursprünglichen Länge Formolsehnen schnurren in Wasser erst bei 93° auf $^1/_3$ ihrer Länge zusammen und dehnen sich dann in kaltem Wasser sofort, wie eine zusammengedrückte Spiralfeder, wieder auf $^2/_3$ der ursprünglichen Länge aus u. dgl m.

W. BIEDERMANN[2]) hat in seiner großen Monographie über die vergleichende Physiologie der irritablen Substanzen zusammenfassend der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Quellungstheorie von den bisher aufgestellten Kontraktionstheorien die bei weite'm am besten begründete sei, indem sie auf einer breiten Basis von Erfahrungstatsachen ruht und unter steter Berücksichtigung derselben sich weiter entwickelt hat

Ausgehend von seiner osmothischen Theorie hat MAC DOUGALL (1898) den Übergang zu einer Säurequellungstheorie der Muskelkontraktion vollzogen, wobei er, ebenso wie später EDWARD B. MEIGS (1908—1912) eine Quellung der doppelbrechenden Fibrillenanteile auf Kosten des Sarkoplasmas annahm. Ich habe gemeinsam mit E. LENK (1911) die Entwicklung der Starrekontraktur der physiologischen Totenstarre als durch Säurequellungsvorgänge innerhalb der Muskelfibrillen bedingt gedeutet.

Nachdem bereits M. v. FREY (1908), W. BIEDERMANN (1909), E. PRZIBRAM, (1910) sowie PROCTER (1912) auf die Wahrscheinlichkeit der Bedeutung einer Milchsäurequellung der Muskelproteide für den Kontraktionsvorgang nachdrücklich hingewiesen hatten, ist eine derartige Theorie insbesondere von W. PAULI[3]) einerseits, von M. H. FISCHER[4]) andererseits, in eine präzisere Form gefaßt und energisch verfochten worden.

Neuformulierung der Säurequellungstheorie

Ich bin der Meinung, daß man um die Schwierigkeit und berechtigten Bedenken, welche sich der Säurequellungstheorie[5]) in ihrer älteren Fassung entgegenstellen, hinwegkomme, wenn man sich vorstellt, daß das Quellungswasser nicht von außen her (aus dem Sarkoplasma oder der isotropen Schicht) bezogen werde. Die Wasserverschiebung könnte sich vielmehr innerhalb der doppelbrechenden Anteile der Muskelfibrillen vollziehen, und zwar in der Art, daß ultramikroskopische Formelemente

---

[1]) A. EWALD, Zeitschr. für physikal. Chem. 1919, Bd. 105, S. 115, 135 — Vgl. auch: G. QUAGLIARIELLO, Archivio Scienze biol. 1923, Vol. 4, p. 139.

[2]) W. BIEDERMANN, Vgl. Physiol. der irritablen Subst. Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 183.

[3]) W. PAULI, Kolloidchemie der Muskelkontraktion Kolloidchem. Beihefte. 1912, Bd. 3, S. 361. Verlag von Th. Steinkopf.

[4]) W. H. STRIETMANN und M. H. FISCHER, Zeitschr. f. Chemie und Ind. der Kolloide 1912, Bd. 10, S 65.

[5]) Näheres: O. v. FÜRTH, (Asher-Spiros Ergebn., 1918, Bd. 17, S. 547—556, 569—571. Vgl. dort die Modelltafeln!

(etwa die Myosingranula BOTTAZZIS) auf Kosten der umgebenden eiweißhaltigen Flüssigkeit zur Quellung gelangen. Dabei ließe sich die Formveränderung der anisotropen Stäbchen, nämlich Verkürzung und Verdickung unter annähernder Wahrung ihres Volumens (im Sinne HÜRTHLES) in ungezwungener Weise erklären. Man könnte sich daher vorstellen, daß unter Einwirkung der im Innern der Stäbchen auftretenden Säure (Milchsäure, etwa auch Phosphorsäure??) die umgebende Flüssigkeit von den Eiweißsubstanzen der Granula infolge deren gesteigerter Quellkraft aufgesogen werde. Dabei müßten die irgendwie in Querlagen angeordneten[1], jedoch nur einen Teil des Stäbchenvolumens einnehmende Granula der Quere nach auseinandergedrängt werden, während durch Nachströmen des zähflüssigen Protoplasmas (dem man etwa im Sinne der Bütschli-Rhumblerschen Vorstellungen eine Schaumstruktur zuschreiben mag) sich die charakteristische Formänderung der Stäbchen vollzieht.

Einwände gegen die Säurequellungstheorie der Muskelkontraktion.

Gegen die Säurequellungstheorie der Muskelkontraktion sind von verschiedenen Seiten her Einwände erhoben worden. Es ist hier um so weniger der Ort mich mit denselben eingehend auseinanderzusetzen, als ich dies schon anderweitig getan habe[2]. Es dürfte hier genügen, nur einige Hauptpunkte kurz zu berühren.

So stellt sich BETHE in einen Gegensatz zu der großen Mehrzahl von Physiologen, wenn er die Rolle der Milchsäure als Verkürzungssubstanz überhaupt leugnet und es für wahrscheinlich hält, daß die Milchsäure das Endprodukt einer Reaktion sei, wobei die eigentliche unbekannte Verkürzungssubstanz intermediär gebildet werde. Die Hauptargumente beziehen sich auf Beobachtungen der Betheschen Schule[3] in bezug auf die Säure-, Wärme- und Cloroformkontraktur des Muskels, das Verhalten der Narkotika u. dgl. Es scheint mir, daß bei diesen Überlegungen immer wieder ein sehr wichtiger Umstand nicht ausreichend berücksicht wird Es ist doch eine grundverschiedene Sache, ob eine von außen her eindringende Säure die ganze Fibrille gleichmäßig durchdringt und zur Quellung bringt oder ob wir uns z. B. (wie ich es mir bei meiner Neuformulierung der Säurequellungstheorie, denke) vorstellen, daß die Säure nur innerhalb oder etwa in der nächsten Umgebung der winzigen »Inotagmen« auftritt und nur diese, nicht aber die außerhalb derselben befindlichen zähflüssigen Proteide zur Quellung bringt, oder aber etwa die Oberflächenspannung der Inotagmen verändert Eine von außen eindringende, die ganze Fibrille in toto zur Quellung bringende Säure wird schließlich die Voraussetzungen zu einer Verkürzung aufheben, die zum mindesten meiner Hypothese gemäß nur dann eintreten konnte, wenn innerhalb eines anisotropen Fibrillenanteils Wasser aus der Umgebung der »Inotagmen« in dieselben einströmen könnte. So ist es z B. für mich nicht nur eine erklärliche, sondern sogar eine selbstverständliche Sache, daß die Spannung eines von

---

[1] »Kann auch die Hypothese ENGELMANNS nicht aufrecht erhalten werden«, schrieb M. RUBNER, »so bleibt doch der Grundgedanke, den Quellungsvorgängen Bedeutung zuzuschreiben, fruchtbar ... Im allgemeinen ergeben sich im Muskel vorgebildete Systeme kolloidaler Änderungen, die aufeinander senkrecht stehen, dabei ein in der Längsrichtung gelegenes System der Kontraktionsvorgänge und ein in der Querrichtung angelegtes System der Quellung. Das erstere besteht darin, daß unter Umstellung der inneren Struktur gebundenes Wasser frei und von den in querer Richtung quellenden Elementen aufgenommen wird. . . . Die Kraftleistung des Muskels kann auf die Verkürzung, wie auf die Querquellung zurückgeführt werden« (Abhandlung der Preuß Akad Berlin, 1922, S. 67—70)

[2] Vgl. die diesbezügliche Literatur bei O. FÜRTH, Asher-Spiros Ergebn. 1919, Bd. 17, S. 462—467 und 550—556. — Oppenheimers Handbuch 1924, Bd. 8, S. 63—65, 75—77.

[3] KOPYLOFF, SCHWENKER, FRÄNKEL, WILLMERS, SCHOTT, vgl. auch insbes. A. BETHE, Pflügers Arch Bd. 199, S 490 und zahlreiche frühere Arbeiten. Ferner J. SAITO, Pflügers Arch 1923, Bd. 198, S 191. Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 392, 1445. — M. OHNO, ebenda 1922, Bd. 197, S. 362.

außen her mit Säure durchtrankten Muskels weit geringer ist, als die Spannungsentwicklung beim Tetanus, daß man auf eine Säurekontraktur unter Umständen noch eine Chloroformkontraktur superponieren kann, daß man zuweilen durch Einlegen eines Muskels in Säure eine bestehende Kontraktur aufheben könne u. dgl. mehr.

Von besonderem Werte scheint mir diesbezuglich nachstehende Äußerung O. MEYERHOFS[3]. »Gewiß ist mit der von mir vertretenen Auffassung, daß wenigstens die mit Spannungsentwicklung einhergehenden Kontraktionen ursächlich mit dem Freiwerden der Milchsäure an den Verkurzungsorten zusammenhängen dürfte, das Problem noch keineswegs erschöpft . . Bisher ist aber meines Erachtens noch kein Beweis geliefert, auch nicht durch die Arbeiten der Betheschen Schule, daß intra vitam im Muskel Spannung entstehen kann ohne Entfesselung von Milchsäure an den Verkürzungsorten«

Ein anderes Hauptargument, das ich zum Überdrusse oft bereits widerlegt habe, das aber trotzdem immer wieder von neuem aufgewärmt wird, hat man aus dem Umstande ableiten wollen, daß bei der normalen Kontraktion die Wasserstoffzahl des Muskels tatsächlich gar keine oder höchstens nur eine minimale Verschiebung erfährt. Diese immer wieder bestätigte Tatsache findet meiner Auffassung nach dadurch ihre Erklärung, daß die (lokal in hoher Konzentration) entstehende Säure im Augenblicke ihres Entstehens nicht nur durch die Puffersubstanzen (Karbonate, Phosphate) des Muskels, sondern auch durch Verankerung an die Amino- und Iminogruppen der Muskelproteine »neutralisiert« wird Diese Verankerung und Neutralisierung der neuentstandenen Saure scheint mir nicht nur kein Gegengrund gegen die Säuretheorien, sondern gerade umgekehrt eher ein Postulat derselben zu sein, gleichviel ob schließlich die Formveränderung der kontraktilen Elemente auf eine Änderung der Quellungs- oder der Oberflächenspannung zurückgeführt wird[1]).

Ich möchte also meine Meinung dahin zusammenfassen, so schrieb ich bereits im Jahre 1919[2]), daß die erheblichen Mengen Milchsäure, welche bei der Tatigkeit des Muskels auftreten, tatsächlich derart »neutralisiert« werden, daß die H-Ionenkonzentration des Gewebes nur eine geringfugige Änderung erfährt, wie denn der Organismus uber ausreichende Mittel verfügt, um die annahernde Neutralität stets und überall zu wahren Nur muß man sich darüber im klaren sein, daß sich an diesem Neutralisationsvorgange, gleichzeitig mit den Alkalikarbonaten und Alkaliphosphaten auch die Aminogruppen bzw. Iminogruppen der Proteine in hervorragendem Maße beteiligen Mit einer derartigen Säurebeladung der Proteine wird aber auch eine gesteigerte Hydratation derselben Hand in Hand gehen

Ein weiteres Argument, gegen die Säurequellungstheorie das sich einer großen Beliebtheit erfreut, ist, daß die Säurebildung innerhalb des Muskels überhaupt zu gering sei, um eine Säurequellung der kontraktilen Elemente zu ermöglichen. So freut sich z B QUAGLIERIELLO[1]) (l c) herzlich an dem Gedanken, der Säurequellungstheorie durch folgende Überlegung den Hals gebrochen zu haben Der ruhende Muskel hat eine schwach alkalische Reaktion von etwa p_H 7. Der isoelektrische Punkt der Muskelproteine, der dem Minimum der Quellung entspricht, liegt bei p_H 4,8—5. Während der Kontraktion wird der Muskel etwas stärker sauer, das p_H nähert sich dem isoelektrischen Punkte (bei Chloroformkontraktur $p_H = 6$), ohne ihn zu erreichen Erst wenn der isoelektrische Punkt überschritten würde, was niemals der Fall sei, könnte allenfalls von einer Säurequellung die Rede sein So aber müsse die Säurebildung im lebenden Muskel gerade den umgekehrten Effekt haben: keine Quellung, vielmehr eine Entquellung. Dabei wird aber ein sehr wesentlicher Umstand (abgesehen von der obenerwähnten Neutralisation der Milchsäure durch Proteine) völlig übersehen· Die p_H-Messungen beziehen sich doch immer nur

---

[1]) Vgl. F. VERZÁR. Arch Néerland. de Physiol Zwaardemakerfestschr 1922, Vol. 7, p. 68. — G QUAGLIARIELLO (Neapel), Abstr Physiol Congr Edinburgh 1923, Archivio di scienze biolog. 1924, Vol 5, p. 443. — L. WACKER, Zeitschr f. Biol. 1924, Bd. 81, S. 80.

[2]) O v FURTH, Asher-Spiros Ergebn. 1919. Bd 17, S. 406.

[3]) O. MEYERHOF, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 392, 1445.

auf den ganzen Muskel, nicht aber nur auf die »Inotagmen«, die winzigen kontraktilen Elemente, die doch sicherlich nur einen Bruchteil der Masse der Muskelfaser ausmachen. Es ist also sehr wohl möglich, daß wenn die Milchsäure (vielleicht neben Phosphorsäure) im Innern der Inotagmen entsteht, die Konzentration derselben eine sehr hohe und um vieles höher sei als nötig ist, damit der isoelektrische Punkt der Proteine nach der saueren Seite hin überschritten werde, derart, daß im Augenblicke wo diese lokale Säureanhäufung sich vollzieht, sie auch schon durch die Proteine der Inotagmen neutralisiert wird und diese zur Säurequellung bringt.

Physiologisches Beobachtungsmaterial in Übereinstimmung mit der Säurequellungstheorie.

In einer neuen zusammenfassenden Darstellung der Arbeitsphysiologie beurteilt W. R. HESS[1]) die Sachlage folgendermaßen »Am wenigsten geklärt ist der spezielle Mechanismus, durch welchen schließlich die Phosphorsäure und Milchsäure oder — wie BETHE annimmt — eine andere Verkürzungssubstanz die Massenverlagerung herbeiführt. Wir kennen allerdings verschiedene Theorien Am weitesten durchgearbeitet ist die Quellungstheorie von FÜRTH. Dieser Autor entwickelt eine Vorstellung, wie die Quellungskräfte als Verkürzungskräfte nutzbar gemacht werden können. Er zeigt auch, daß seine Hypothesen mit einer ganzen Reihe von Erscheinungen der Muskelphysiologie im Einklange steht«.

Tatsächlich stehen mit dem Versuche einer Deutung des Kontraktionsvorganges im Sinne der neuformulierten Säurequellungstheorie zahlreiche physiologische Beobachtungstatsachen in guter Übereinstimmung.

Die Anhäufung von Milchsäure im Muskel bei der Tätigkeit, sowie bei verschiedenen Starreformen und die Wahrscheinlichkeit ihrer dominierenden Rolle als »Verkürzungssubstanz«.

Histologische Beobachtungen. Der Zusammenhang zwischen Kontraktilität und Doppelbrechung und die Abnahme dieser letzteren bei der Kontraktion[2]). Die annähernde Volumskonstanz der Stäbchen bei der Kontraktion. Die Verbreiterung der isotropen Schicht bei der Kontraktion. Die Beobachtungen über Festonbildung. Die Beobachtung ultramikroskopischer Myosingranula, die am Aufbau der doppelbrechenden Fibrillenanteile wesentlich beteiligt zu sein scheinen Die Kontraktion durch Gefrieren und Trocknung abgetöteter Muskelfasern bei der Wasseraufnahme

Der Verkürzungsgrad der Muskeln[3]). Wie aus Modellzeichnungen zu ersehen ist[4]), ist dabei (wenn wir gleichzeitig uns vorstellen, daß den

---

[1]) W R HESS (Zürich), Die Naturwissensch 1924, Bd 12, S 447

[2]) Näheres bei H STÜBEL, Histophysiologie, Jahresber. ges Physiol 1920. Pflügers Arch 1923, Bd 201, S. 629 In den Muskelfasern finden sich gleichsinnig orientierte, stäbchenförmige, kristallähnliche Eiweißteilchen, die positiv doppelbrechend sind, neben kristallinischen Lipoidteilchen. STÜBEL hält diese Anordnung für eine Stütze meiner Theorie

[3]) Wenn MEYERHOFS (Bethes Handb d. Physiol. 1925, Bd. 8, S. 534) gegen die Säurequellungstheorie den Einwand erhebt, die anisodiametrische Quellungsverkürzung sei zu unbedeutend, um die Quellungsverkürzung der Muskeln erklären zu können, verweise ich demgegenüber auf die vorerwähnten Versuche von A EWALD (Zeitschr f physiol Chem 1919, Bd 105, S 115 und 135): Bei der Quellung kollagener Fibrillen in heißem Wasser handelt es sich um einen typischen Hydrationsvorgang, wobei die Proteide sich mit Wasser beladen, dick und glasig werden Man hat aber auch beobachtet, daß sie dabei mit großer Kraft zusammenschurren. — Der alte Einwand, daß nur spiralig gewundene Gebilde (siehe ENGELMANNS Violinsaiten) in Säure sich quellend verkürzen könnten, ist längst widerlegt V v. EBNER hat auch die Säureverkürzung von Sehnen beobachtet Nach BÜTSCHLI zeigen in stark gedehntem Zustande getrocknete Gelatinefäden beim Quellen eine erhebliche Verkürzung (vgl auch HÜRTHLE und WACHHOLDER, Bethes Handb d. Physiol 1925, Bd. 8 I, S 109—123).

[4]) O v FÜRTH, Asher-Spiros Ergebn. 1919, Bd 17, Taf. I.

quellbaren Elementen eine länglichrunde Gestalt eigentümlich sei und daß sie vermöge anisodiametrischer Quellung der Kugelgestalt zustreben) unter Zugrundelegung durchaus möglicher Voraussetzungen ein Verkurzungsgrad von mehr als 80 % theoretisch denkbar.

Die absolute Größe der Muskelkraft findet eine ausreichende Erklärung, wenn man Quellkräfte als Ursache derselben betrachtet; ebenso der hohe Wirkungsgrad der Muskelmaschine (die Energie der Quellung kann fast vollständig in äußere Arbeit umgewandelt werden), (siehe vorige Vorlesung.)

Der zeitliche Ablauf der Muskelkontraktion. Wenn man als wirksame Oberfläche diejenige der utramikroskopischen Granula in Betracht zieht, erscheint die Erklärung einer sehr schnellen Wasserverschiebung infolge der ungeheueren Oberflächenentwicklung möglich.

Die Energetik und Thermodynamik der Muskelkontraktion hat der Meinung des Ref. zufolge bisher keine Tatsachen zutage gefördert, die mit der Theorie unvereinbar wären. (Näheres siehe meine Darlegungen im Oppenheimers Handbuch, 1924, Bd. 8, S. 75—77.)

Die Abhängigkeit der Kontraktionsart vom Wassergehalte der Muskeln (Wirkung hypo- und hyperisotonischer Salzlösungen; Auslösung hoher Kontraktionen durch Glyzerin.)

Die elektrochemischen Vorgänge im Muskel.

Der Erschlaffungsvorgang; derselbe könnte im Sinne Meyerhofs aus der Neutralisierung der an die kontraktilen Elemente gebundenen Milchsäure durch alkalibeladenes Sarkoplasma erklärt, vielleicht aber auch im Sinne einer Entionisierung säuregequollener Eiweißteilchen durch Neutralsalzwirkung gedeutet werden.

Die Begleiterscheinungen der Muskelermüdung: Erholung bei Durchspülung mit indifferenten und schwach alkalischen Lösungen, erholungsfördernde Wirkung des Sauerstoffes; vermehrtes Wasseranziehungsvermögen des ermüdeten Muskels; beschleunigter Eintritt der Totenstarre, das Treppenphänomen; die Dehnung der Zuckung; der Verkürzungsrückstand (etwa bedingt durch Zurückbleiben von Milchsäureresten in den quellbaren Elementen).

Die Latenzzeit der Zuckung. Das Freiwerden von Säure aus dem Laktazidogen auf einen gewissen Reiz hin beansprucht eine gewisse Zeit. Diese wird durch Erwärmung verkürzt. Bei der Ermüdung erscheint die Latenzzeit verlängert, vermutlich weil der Laktazidogenvorrat erschöpft ist.

Die Summation der Reize und der Tetanus. Jeder folgende Reiz setzt eine neue Säuremenge in Freiheit, während die vom vorhergegangenen Reize herrührende Säuremenge noch nicht vollständig verschwunden ist.

Die tonische Dauerkontraktur ohne vermehrten Energieverbrauch. Ein Quellungszustand könnte ohne Energieverbrauch unverändert verharren, wenn die Bedingungen, welche zu einer Entquellung führen, sistiert sind. Die »Sperrvorrichtung« wäre dann eben nichts anderes als eine Sistierung jener Vorgänge, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen zur Entquellung führen.

Die verschiedenen Arten der Muskelstarre und ihrer Lösung: a) die physiologische Totenstarre; b) die Säurestarre; c) die chemische Starre.

Das osmotische Verhalten von Muskeln im Wasser, sowie in Lösungen von Elektrolyten und Nichtelektrolyten.

Es ergibt sich vielleicht die Möglichkeit, Protoplasmabewegungen und Muskelkontraktion unter gemeinsamen Gesichtspunkten zu betrachten. Zweifellos spielen bei ersteren Veränderungen der Oberflächenspannung eine sehr große Rolle Man könnte sich nun etwa vorstellen, daß im Protoplasma feinste Körnchen neben einem halbflüssigen Medium enthalten sind. Kommt nun z B. an einer Stelle der Oberfläche einer Amöbe das dort angehäufte Laktazidogen unter Milchsäurebildung zum Zerfalle, so könnte (BOTTAZZI und AGOSTINO l. c.) eine lokale Verminderung der Oberflächenspannung und die Bildung eines Pseudopodiums die Folge sein. Auch die Bildung langer fadenförmiger Pseudopodien dürfte nicht ganz unbegreiflich erscheinen, wenn man das Zusammenarbeiten der als vis a tergo wirksamen Oberflächenspannung mit der als Saugkraft arbeitenden Quellungsenergie ins Auge faßt, während jede dieser Energieformen für sich allein kaum zu einer ausreichenden Erklärung genügen dürfte Um das Einziehen der Pseudopodien zu begreifen, brauchte man sich nur vorzustellen, daß mit dem Verschwinden der Milchsäure am Ende der Pseudopodien auch alle Quellkraft verschwindet und daß die Oberflächenspannung wieder die Oberhand gewinnt.[1])

Die Säurequellungstheorie scheint daher mit zahlreichen der wichtigsten bisher bekannten Erfahrungstatsachen der Muskelphysiologie insoweit im Einklange zu stehen, um sich als Arbeitshypothese für die weitere Erforschung des wunderbaren Rätsels der Muskelkontraktion nützlich zu erweisen — jederzeit bereit, besserer Erkenntnis zu weichen, sobald eine solche gewonnen sein wird

So gebe ich unumwunden zu, daß auch die Arbeitshypothese der Säureentquellung (Entionisierung), die gegenwärtig von manchen Forschern bevorzugt wird, manches für sich hat und ernsthafte Erwägung verdient (s o Anmerkung auf S. 258)

Schließlich möchte ich noch einmal aussprechen, daß ich weit davon entfernt bin, die große Bedeutung der Oberflächenenergie und ihre Wandlungen für die energetischen Vorgänge innerhalb des Muskels leugnen zu wollen.

Vielleicht könnte eine Auffassung, derzufolge der Quellungsvorgang gleichzeitig das Spiel der molekularen Kohäsionskräfte, welche sich als Oberflächenspannung geltend machen, auslöst, den alten Gegensatz zwischen Quellungs- und Oberflächenspannungstheorie ausgleichen.

GUSTAV EMBDEN[2]) faßt seine Schlußbetrachtungen dahin zusammen, man müsse zugeben, daß ein im engeren Sinne chemischer Vorgang, der als Quelle der gesamten, im Kontraktionsaugenblicke erfolgenden Energieentladung in Frage kommt, zur Zeit nicht bekannt ist. Man müsse daher entweder einen noch unbekannten chemischen Vorgang als diese Energiequelle ansehen, oder die Annahme machen, daß die Arbeitsleistung des Muskels, bei der Kontraktion sich überhaupt nicht unmittelbar auf Kosten exotherm verlaufender chemischer Vorgänge vollzieht, sondern auf Kosten physiko-chemischer (kolloidchemischer), mit positiver Wärmetonung verbundener Prozesse Ich bin darin ganz der gleichen Meinung. Als den wesentlichen kolloidchemischen Prozeß sehe ich eben die Säurequellung an. Embden meint weiter: »Der Umstand aber, daß nach ermüdender Muskeltätigkeit am Orte der Kontraktion eine in vermindeter Synthesenfähigkeit für Laktazidogen

---

[1]) O. FÜRTH, Arch Néerland de physiol. 1922, Vol. 7, S. 39. Zwaardemaker-Festschrift.

[2]) G. EMBDEN, Bethes Handb. d. Physiol. 1925, Bd. 8 I, S. 441—442.

zum Ausdruck kommende Zustandsänderung nachweisbar ist, die höchstwahrscheinlich die intrafibrillaren Kolloide betrifft, gibt uns immerhin eine gewisse Berechtigung in an sich exotherm verlaufenden Kolloidvorgängen die unmittelbare Quelle der mechanischen Arbeitsleistung des Muskels sehen. Hiernach hätten also die exotherm verlaufenden chemischen Prozesse, mögen sie oxydativer oder nicht oxydativer Natur sein, in energetischer Hinsicht vielleicht nur die Aufgabe, die bei der Kontraktion sich entladenden physiko-chemischen Akkumulatoren wieder aufzuladen. . .«

Dreißig Jahre sind vergangen, seitdem ich unter Leitung meines mir teuren Lehrers FRANZ HOFMEISTER meine erste Arbeit über das Muskelproblem veröffentlicht habe. Seitdem ist mein Interesse für dasselbe niemals eingeschlummert. Eines sollte jeder Mann, der im heiligen Buch der Natur zu lesen sich redlich bemüht hat und der darüber grau geworden ist, doch wenigstens gelernt haben Der eigenen Erkenntnis zu mißtrauen und nicht eigensinnig der Natur zuzumuten, daß sie gerade ihm recht geben müsse. Wer nicht gerne bereit ist, sich eines Besseren belehren zu lassen und seine Irrtümer einzugestehen, der ist eben kein richtiger Naturforscher.

Wer dies aber für überflüssig hält, dem empfehle ich dringend, sich doch einmal die schematische Darstellung eines Ultraspektrums beschaulich zu betrachten, das sich nach beiden Seiten hin, ins Ultrarote und ins Ultraviolette weithin breitet. Nur ein schmales Streifchen in der Mitte des langen Bandes bedeutet jenen kleinen Anteil der Strahlen, die wir mit unseren schwachen Augen überhaupt wahrzunehmen vermögen. — Auch der moderne Forscher gleicht nicht sowohl einem Manne, der von lichter Bergeshöhe frei seinen Blick in die Ferne schweifen läßt: er gleicht vielmehr einem Gefangenen, der nur durch einen schmalen Spalt in der Wand sehnsüchtig in die Ferne hinausspäht. — Und das mahnt zur Bescheidenheit. — Wer garantiert uns denn dafür, daß jene Energieformen und -wandlungen, die für die Lösung des Muskelrätsel Vorraussetzung sein mögen, uns heute überhaupt schon bekannt sind? — Sind nicht vielleicht unsere Bemühungen, die Wahrheit zu ergrübeln, genau so aussichtslos als wenn man etwa einen Mechaniker des Mittelalters vor die Aufgabe gestellt hätte, eine Wechselstrommaschine oder einen Apparat für drahtlose Telegraphie zu verstehen? Er hätte es einfach nicht gekonnt, wenn er noch so gescheit gewesen wäre und wenn er sein Gehirn noch so sehr zergrübelt hätte, — weil die nötigen Vorkenntnisse nicht vorhanden waren, welche die unabweisliche Voraussetzung der Erkenntnis sind. — Sollten wir am Ende dem Wunderrätsel der Muskelkontraktion gegenüber noch immer in einer ähnlichen Lage sein?

XXII. Vorlesung.

Nervensubstanz und Gehirn.

Chemie der Nervensubstanz.

Ich bin mir vollkommen im klaren darüber, daß, wenn ich den Versuch wagen will, die wichtigsten Wege, welche die Forschung auf diesem Gebiete gegenwärtig wandelt, kurz zu skizzieren, ich vor einer sehr schwierigen Aufgabe stehe. Waren doch seit jeher die meisten Biochemiker gewohnt, die Nervensubstanz als eine Art »Nolimetangere« anzusehen, an das sich vorsichtige Leute lieber nicht allzu nahe heranwagen. So ist denn auch der Werdegang der wissenschaftlichen Erkenntnis auf diesem Gebiete ein durchaus eigenartiger und atypischer gewesen. Ich kann naturlich nicht versuchen, Ihnen denselben hier historisch zu entwickeln; doch erfordert es die Gerechtigkeit, daß ich wenigstens eines Mannes gedenke, dessen Lebensarbeit dazu geholfen hat, der Forschung die Pfade zu weisen, die sich seitdem als gangbar bewährt haben Ich meine den Londoner Arzt THUDICHUM, einen der originellsten Charakterköpfe unserer Wissenschaft.

Thudichums Forschungsarbeit.

Wird Gehirnmasse mit warmem Alkohol extrahiert, so scheidet sich aus dem Auszuge beim Erkalten jene Substanz ab, welche VAUQUELIN als »weiße Materie« bezeichnet und LIEBREICH später mit dem Namen »Protagon« belegt hat. Auf dieses leicht zugangliche und auffallige Produkt hat sich nun die Aufmerksamkeit der Gehirnforscher in erster Linie konzentriert. Alle anderen Lipoidsubstanzen, welche das Nervengewebe aufbauen, haben, trotzdem sie ihrer Menge nach das Protagon sehr erheblich übertreffen, im ganzen nur wenig Beachtung gefunden. Da war es denn THUDICHUM, der zuerst in geduldiger Arbeit eine systematische chemische Durchforschung der Nervensubstanz und eine Fraktionierung der darin enthaltenen Lipoide versucht hat. Seine Zeitgenossen haben von diesen Bemühungen wenig Notiz genommen und erst im Verlaufe des letzten Dezenniums hat man die Entdeckung gemacht, daß THUDICHUMS Schriften eine reiche Fundgrube fur jeden bilden, der sich auf dieses Territorium wagt

Allerdings muß hinzugefügt werden, daß THUDICHUMS wissenschaftliche Isolierung ihre natürlichen Gründe hatte. Derselbe, ein geburtiger Deutscher und aus LIEBIGS Schule hervorgegangen, war als praktischer Arzt in London tätig, woselbst er sich ein Privatlaboratorium für seine Zwecke eingerichtet hatte. Er betrachtete nunmehr die Gehirnchemie gewissermaßen als Privatbesitz, zu dem er anderen den Zutritt am liebsten ganz verwehrt hätte. Ich erinnere mich, irgendwo in seinen Schriften gelesen zu haben, daß er sich mit großen Kosten eine gewaltige Platinretorte angeschafft hatte, um seine Lösungsmittel daraus abzudestillieren; er äußert sich nun ungefähr in dem Sinne, daß jeder, der nicht über ausreichende Opferwilligkeit oder Mittel verfüge, um sich eine ebensolche Platinretorte anzuschaffen, lieber die Hände von der Gehirnchemie weg-

lassen sollte. Aus ähnlichen Empfindungen heraus hielt sich nun THUDICHUM für verpflichtet, fast jeden Zeitgenossen, der auf dem Gebiete der Hirnchemie tätig war, wegen seiner wirklichen oder vermeintlichen Irrtümer in überaus heftiger Weise anzugreifen.

Die Nichtbeachtung, welche THUDICHUMS Schriften so lange Zeit hindurch zuteil geworden ist, findet, außer in persönlichen Momenten, auch in dem Umstande eine ausreichende Erklärung, daß, angesichts einer krausen Terminologie und wenig übersichtlichen Darstellungsweise, das Studium der Thudichumschen Schriften[1]) viel Selbstverleugnung erfordert. Auch wird man ihm den Vorwurf nicht ersparen können, daß er allzu schnell bereit war, ungenügend gereinigte und mangelhaft isolierte Substanzen als wohlcharakterisierte chemische Individuen hinzustellen.

Es kann hier unmöglich meine Aufgabe sein, Ihnen die mannigfachen Versuche vorzuführen, welche seit mehr als einem halben Jahrhunderte zur Trennung der Gehirnlipoide ausgeführt worden sind. Wer sich für die Einzelheiten dieses Wissensgebietes interessiert, findet in einigen neuen Monographien[2]) eingehende Belehrung. Ich möchte Ihnen nur als Beispiel eines solchen Trennungsverfahrens dasjenige von SIGMUND FRÄNKEL kurz skizzieren und an der Hand desselben die wichtigsten Typen charakterisieren, welche sich aus der verwirrenden Fülle von Namen, Definitionen und Widersprüchen einigermaßen scharf abheben.

Fraktionierungsverfahren von S. Fränkel.

Um die zerkleinerte Hirnmasse zu entwässern und für Extraktion mit den eigentlichen Lipoidlösungsmitteln geeignet zu machen, wird dieselbe nach S. FRÄNKEL zunächst mit Azeton erst in der Kälte, dann in der Siedehitze behandelt. Dabei gehen wasserlösliche Extraktivstoffe und große Mengen von Cholesterin, jedoch nur sehr geringe Mengen anderer Lipoide in Lösung. Wird nunmehr die von Azeton befreite Hirnmasse im Vakuum getrocknet, so läßt sie sich zu einem feinen Pulver zerreiben, und dieses kann in einem großen, aus verzinntem Metall verfertigten Soxhletapparate mit Petroläther extrahiert werden. Dabei gehen vorwiegend ungesättigte Phosphatide in Lösung. Wird hinterher mit Alkohol erschöpft, so erhält man die Fraktion der gesättigten Phosphatide.

Dieses Extraktionsverfahren[3]) sondert also die Hirnlipoide in vier Hauptgruppen:

---

[1]) J. L. W. THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901, F. Pietzker.

[2]) **Literatur über Gehirnlipoide:** S. FRÄNKEL, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 212 und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1911, Bd. 5, I, S. 613—636. — J. BANG, Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 3, S. 224—249. — W. Cramer, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S. 774—814 und Biochem. Handlexikon 1911, Bd. 3, S. 250 bis 267. — W. GLIKIN, Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 143. — D. FUCHS, Biochem. Handlexikon 1914, Bd. 8, S. 461—462. — S. FRÄNKEL, Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmeth. 1922, neue Aufl. I, Teil 6, S. 1—128. — H. THIERFELDER, ebenda 1925, S. 145. — F. N. SCHULZ, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 212—238, 991 bis 997. — Vgl. auch HENRIETTE GORODISSKAY, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 379. Mikrometh. der quant. Best. der Hirnlipoide. — P. A. LEVENE, Physiol. Reviews 1921, I. — BERGAMINI, Chimica del sistema nervoso durante lo sviluppo del bambino, 1925, 239 S.

[3]) Um die Extraktion der Hirnsubstanz zu ermöglichen, gelangt das Prinzip der Bindung des Wassers durch wasserfreie anorganische Salze zur Anwendung, z. B. durch wasserfreies phosphorsaures Natron, Na_2HPO_4, das befähigt ist, 12 Moleküle Kristallwasser aufzunehmen. Bezüglich der dabei zur Anwendung gelangenden Vakuum-Trocken- und Extraktionsapparate sowie sonstiger Technizismen vgl. S. FRÄNKEL in Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, I, Teil 6, S. 1—71.

1. Cholesterin,
2. azetonlösliche Phosphatide,
3. ungesättigte azetonunlösliche Phosphatide,
4. gesättigte Phosphatide[1]).

Aus dem Azetonextrakte des Menschenhirnes glauben S. FRANKEL und ELIAS[2]) ein ungesättigtes, kristallisiertes Pentaminomonophosphatid (N_5P_1), das »Leukopoliin«, isoliert zu haben, welches keine einzige Methylgruppe am Stickstoffe, also sicherlich kein Cholin enthält, dagegen einen Kohlehydratkern einschließen soll

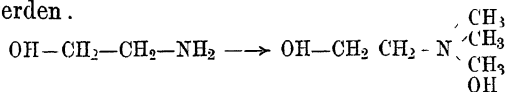
Leukopoliin

Betrachten wir nunmehr die Gruppe der ungesättigten azetonunlöslichen Phosphatide.

Dieselbe umfaßt die Unterabteilungen der Lezithine, Kephaline und Myeline. Durch Fällung der petrolätherischen Lösung mit Alkohol kann die Gruppe des Kephalins abgetrennt werden.

Kephalin.

Das Kephalin, welches seinerzeit von THUDICHUM entdeckt worden ist, nimmt seiner Menge nach unter den Gehirnphosphatiden den ersten Rang ein. Dasselbe ist, ebenso wie das typische Lezithin, ein Monoaminophosphatid N_1P_1, welches bei der Hydrolyse Glyzerinphosphorsäure, zwei hohe Fettsäuren und eine Base liefert. Die Glyzerinphosphorsäure ist mit derjenigen, welche man aus dem Lezithin erhält, nicht identisch, vielmehr entgegengesetzt optisch aktiv[3]) Von den hohen Fettsäuren ist die eine die Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$, die andere die »Kephalinsäure« $C_{18}H_{32}O_2$ ist mit der zweifach ungesättigten Linolsäure identisch oder ihr doch sehr nahestehend, sie wird durch Reduktion mit Palladiumschwarz und Wasserstoff zu der um 4H reicheren Stearinsäure reduziert[4]). Die im Kephalin enthaltene Base endlich ist kein Cholin, sondern (vgl. Vorlesung IX, S. 110) Aminoäthylalkohol[5]) $\begin{matrix} CH_2\,OH \\ | \\ CH_2\,NH_2 \end{matrix}$. Die letztgenannte Base kann durch erschöpfende Methylierung künstlich in Cholin übergeführt werden.

$$OH-CH_2-CH_2-NH_2 \longrightarrow OH-CH_2\,CH_2-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ OH \end{matrix}$$

und es wäre immerhin denkbar, daß der Aminoäthylalkohol eine Vorstufe des Cholins beim Aufbau des Lezithins bedeuten könnte[5]).

Das Kephalin ist, vermöge seines Gehaltes an einer hoch ungesättigten Fettsäure eine recht labile und leicht zersetzliche Substanz. Durch Hydrierung geht es in das viel stabilere und gut charakterisierte Hydrokephalin über[6]).

Das Kephalin kann auch in der Weise gewonnen werden, daß getrocknete

---

[1]) Vgl auch das neuere Verfahren der fraktionierten Extraktion von Gehirnlipoiden S. FRANKEL, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 19, S 254. — Derselbe und L. DIMITZ, ebenda 1910, Bd. 28, S 295

[2]) S FRANKEL und H ELIAS, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 320.

[3]) S. FRANKEL und L DIMITZ, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 21, S. 337.

[4]) H COUSIN, Journ. de Pharm. et Chemie 1906. — J. PARNAS (Labor v. Hofmeister. Straßburg), Biochem Zeitschr. 1909, Bd. 22, S. 411. — MC ARTHUR, Journ. Amer. Chem. Soc. 1914, Vol. 36, p 2397. — P. A. LEVENE u Mitarb, Journ. of biol. Chem 1918, Vol. 35, p. 285; 1919, Vol. 39, p. 40.

[5]) TRIER, Pflanzenbasen Berlin 1912.

[6]) P. A. LEVENE and C. J WEST, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 24, p. 41, 111; 1918, Vol 35, p. 285.

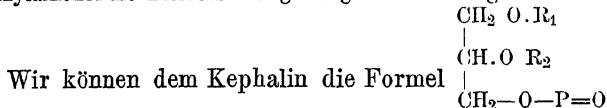
Gehirn mit Benzol extrahiert, der Rückstand der Benzollösung, nach Beseitigung der in Azeton löslichen Substanzen, in Äther gelöst und mit Alkohol gefällt wird[1]).

Die angeblich quantitative Bestimmung des Kephalins[2]) beruht auf der Extraktion der Phosphatide mit Alkohol und Äther und Trennung der Kephaline von den Lezithinen durch Fällung der ersteren mit alkoholischer Bleilösung. Jede Fraktion wird nach NEUMANN mit Salpetersäure und Schwefelsäure oxydiert und der Phosphor darin titrimetrisch bestimmt

Das Kephalin kann auch in der Weise dargestellt werden[3]), daß man Gehirn erst mit Azeton, dann mit Petroläther extrahiert Die Petrolätherlösung wird eingeengt und daraus durch Alkohol das Rohkephalin ausgefällt Dieses wird mit Wasser verrieben, wobei das Kephalin als ein »hydrophiles Kolloid« unter Schäumen zu einem Schleime quillt Nunmehr wird ein ungelöster Bodensatz mit Hilfe der Zentrifuge abgetrennt und aus der Flüssigkeit das Kephalin durch Salzsäurezusatz in Flocken gefällt.

Das Kephalin kann in eine Bleiverbindung übergeführt werden, indem es in heißem Amylalkohol gelöst und mit einer heißen Lösung von Bleiazetat in Amylalkohol versetzt wird Nach Abkühlen der so erhaltenen tiefroten Lösung wird mit Methylalkohol die Bleiverbindung als gelbes Pulver gefällt

Wir können dem Kephalin die Formel

$$\begin{array}{l} CH_2\,O.R_1 \\ | \\ CH.O\,R_2 \\ | \\ CH_2-O-P=O \\ \qquad\quad / \quad \backslash \\ \qquad\;\; OH \quad O-CH_2.CH_2\,NH_2 \end{array}$$

zuschreiben.

Myeline

THUDICHUM trennte die »Myeline« (-Phosphatide von entschieden saurem Charakter) dadurch von dem Kephalin ab, daß dieselben — zum Unterschiede von dem ätherlöslichen Kephalinblei — in Äther unlösliche Bleisalze geben. Doch ist über die Myeline nur sehr wenig Sicheres bekannt.

Wir kommen nunmehr zur Gruppe der gesättigten Phosphatide. THUDICHUM war der Meinung, daß neben dem Kephalin, dem Hauptrepräsentanten der ungesättigten Phosphatide, das in Äther unlösliche »Sphingomyelin« der Hauptbestandteil der Hirnphosphatide sei. Dasselbe ist in der beim Abkühlen eines warmen alkoholischen Hirnauszuges ausfallenden »weißen Materie« von VAUQUELIN enthalten, aus der dann durch Alkoholextraktion einerseits Sphingomyelin, andererseits aber ein Gemenge von »Zerebrosiden« dargestellt werden kann.

Neben dem Sphingomyelin soll die Gruppe der gesättigten Phosphatide noch ein Diaminomonophosphatid (N_2P_1), das »Amidomyelin« und ein Diaminodiphosphatid (N_2P_2), das »Assurin« enthalten.

Protagon

Hier sind wir jedoch bereits im Bereiche des Protagons angelangt, jener Substanz, welche anscheinend die Hauptmasse der »weißen Materie« von VAUQUELIN ausmacht und über deren chemische Individualität und Einheitlichkeit sich die Gelehrten im Laufe eines halben Jahrhunderts nicht zu einigen vermochten[4]). Während auf der einen Seite (so neuerdings insbesondere von ROSENHEIM und TEBB) das Protagon als ein Gemenge

---

1) F. FALK (Labor. v. Hofmeister, Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1909, Bd 16, S. 187.

2) W. KOCH and H S WOODS, Journ. of biol Chem. 1906, Vol. 1, p 204

3) S. FRÄNKEL und E. NEUBAUER, Biochem. Zeitschr 1905, Bd. 21, S 321.

4) **Literatur über Protagon:** W. CRAMER, Biochem Handlexikon 1911, Bd. 3, S. 251—258 und Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd. 2, S 774—814 — J. BANG, Chemie und Biochemie der Lipoide. S. 76—77, Wiesbaden 1911. — S FRÄNKEL, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 239—243; vgl insbesondere die Arbeiten von LIEBREICH, GAMGEE, BAUMGARTEN, KOSSEL und FREYTAG, RUPPEL, POSNER und GIES, THIERFELDER und WÖRNER, LOCKHEAD, WILSON und CRAMER, ROSENHEIM und TEBB

von Zerebrosiden und Phosphatiden hingestellt wird, läßt sich andererseits nicht leugnen, daß dasselbe eine gut kristallisierende Substanz ist, welche, wie zahlreiche Analysen lehren, ohne wesentliche Änderung ihrer Zusammensetzung und ihrer Eigenschaften oft umkristallisiert werden kann. Eine Zwischenstellung nehmen jene Autoren ein, welche meinen, das Protagon sei zwar kein Rohgemenge von Phosphatiden und Zerebrosiden, wohl aber ein Gemisch mehrerer homologer Protagone. Mir scheint es am wahrscheinlichsten, daß die Protagone lockere, leicht dissoziable Verbindungen zwischen Zerebrosiden und Phosphatiden sind, welche nur unter gewissen Verhältnissen existenzfähig bleiben und sehr leicht (so auch schon bei andauernder Behandlung mit heißem Alkohol) in ihre Komponenten zerfallen[1]). Die Tatsache, daß man, wie es ROSENHEIM und TEBB gelungen ist, Protagon regenerieren kann, wenn man unter passenden Verhältnissen Lösungen seiner Zersetzungsprodukte mischt, scheint mir keineswegs gegen eine solche Auffassung zu sprechen.

Bei hydrolytischer Spaltung des Protagons hat man neben den gewöhnlichen Zersetzungsprodukten der Lezithine (Glyzerinphosphorsäure, Cholin, hohen Fettsäuren[2])) insbesondere Sphingomyelin und Zerebroside angetroffen.

Zerebroside.

Mit den letztgenannten wären wir nun glücklich bei der letzten Hauptgruppe von Hirnbestandteilen angelangt.

Man kann Zerebroside[3]) in sehr verschiedener Weise gewinnen. W. MÜLLER hat sie seinerzeit durch Zerkochen des Gehirns mit Baryt und nachfolgende Extraktion mit Alkohol erhalten; KOSSEL und FREYTAG stellten sie aus Protagon durch Erwärmen mit methylalkoholischer Ätzbarytlösung und Extraktion des Niederschlages mit Alkohol dar. THUDICHUM behandelte die »weiße Materie« mit Bleizucker und Ammoniak in der Wärme und erschöpfte sodann die Bleifallung mit Alkohol usw. Es sind so zahlreiche Produkte unter verschiedenen Namen isoliert worden. Das reinste und weitaus am besten charakterisierte dieser Produkte ist das Zerebron, und es scheint nicht unwahrscheinlich, daß manche andere Zerebroside als Umwandlungsprodukte aufgefaßt werden könnten, die durch Einwirkung von Reagentien aus dem Zerebron entstanden sind. Sicherlich sind aber zwei Zerebroside präformiert, etwa außer dem letztgenannten noch das Kerasin von THUDICHUM.

Das Zerebron[4]), welches von THIERFELDER und seinen Mitarbeitern genau studiert worden ist, ist mit dem »Phrenosin« THUDICHUMS identisch.

Zum Zwecke der Darstellung von Zerebron direkt aus Gehirn wird dasselbe nach THIERFELDERS Vorgange mit Äther oder Petroläther von Cholesterin und ungesättigten Phosphatiden befreit. Einem so vorbehandelten Hirnpulver laßt sich die Hauptmenge der Zerebroside mit 85%igem Alkohol bei 45° entziehen. Beim Abkühlen des Filtrates scheidet sich Zerebron zusammen mit Sphingomyelin als »Protagon« ab. Es wird durch Umkristallieren aus chloroformhaltigem Alkohol gereinigt.

---

1) Vgl. O. HAMMARSTEN, Lehrb. d physiol. Chemie 1910, 7 Aufl., S 575

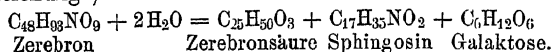
2) Neben Stearinsäure und Palmitinsäure hat S. FRÄNKEL auch Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$ angetroffen.

3) **Literatur über Zerebron:** W. CRAMER, Biochem. Handlexikon 1911, Bd 3, S. 258—267 — H. THIERFELDER, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925. I. Teil. Bd. 6, S. 145—168.

4) E WORNER und H THIERFELDER, Zeitschr. f physiol. Chem 1900, Bd 30, S. 542. — H THIERFELDER, ebenda 1904, Bd. 43, S. 21; 1905, Bd. 44, S. 366; 1905, Bd 46, S 518. — KITAGAWA und H. THIERFELDER, ebenda 1906, Bd. 49, S 286. — A. ARGIRIS, ebenda 1908, Bd. 57, S 288 — W J GIES, Journ. of biol Chem. 1906, Vol 30, p. 159. — H. LOENING and H. THIERFELDER, ebenda 1910, Vol. 68, p. 464; 1911, Vol. 74, p. 282.

ROSENHEIM[1]) geht zur Darstellung des Zerebrons derart vor, daß Hirnsubstanz erst mit Azeton, dann mit Petroläther erschöpft und das so erhaltene Trockenpulver in einer Mühle gemahlen wird. Indem man dasselbe mit warmem Pyridin extrahiert und mit Azeton fällt, erhält man ein Rohgemenge von Zerebrosiden, das durch warmes Azeton in Zerebron und Kerasin getrennt wird.

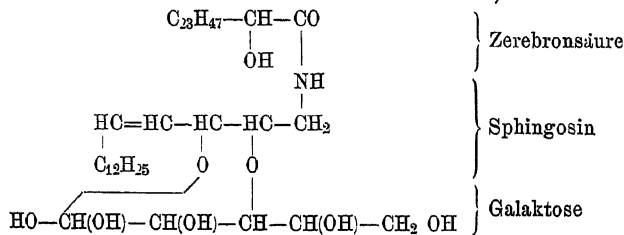
Die Spaltung des Zerebrons durch verdünnte Schwefelsäure erfolgt nach der Gleichung[2])

$$\underset{\text{Zerebron}}{C_{48}H_{93}NO_9} + 2\,H_2O = \underset{\text{Zerebronsäure}}{C_{25}H_{50}O_3} + \underset{\text{Sphingosin}}{C_{17}H_{35}NO_2} + \underset{\text{Galaktose.}}{C_6H_{12}O_6}$$

Was die Zerebronsäure betrifft, ist dieselbe durch Herstellung einer Azetylverbindung als Oxysäure charakterisiert worden. Es ist interessant, daß das bekannte Bindungsvermögen des Gehirns für Tetanusgift vorwiegend an die Zerebronsäurekomponente geknüpft zu sein scheint[3]). Das Sphingosin ist eine basische Substanz, welche für die schöne Rotfärbung verantwortlich gemacht wird, welche das Zerebron (ähnlich wie eine Gallensäure) mit konzentrierter Schwefelsäure bei Gegenwart von Rohrzucker gibt. Die Galaktose kann vermöge ihres Reduktionsvermögens (nach einem von NOLL[4]) vorgeschlagenen und von W. KOCH[5]) weiter ausgestalteten Verfahren) zur quantitativen Bestimmung der Zerebroside und unter der (allerdings unbewiesenen) Voraussetzung, daß alle Zerebroside der Nervensubstanz in gebundener Form im Protagon enthalten seien, auch zur Bestimmung dieses letzteren dienen.

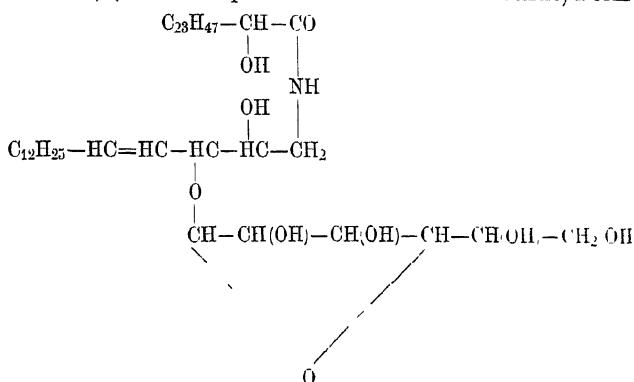
Konstitution des Zerebrons

Das Zerebron scheidet sich aus heißen Lösungen meist als weißes Pulver, gelegentlich auch in silberglänzenden Kristallen ab. Es geht leicht in den flüssig-kristallinischen Zustand über. Erwärmt man ein wenig von dem Pulver unter dem Lehmannschen Polarisationsmikroskop, so erscheint es völlig isotrop, d. h. unsichtbar im Dunkelfelde zwischen gekreuzten Nikols. Läßt man aber abkühlen, so sieht man zahlreiche anisotrope flüssige Kristalle aus dem dunklen Hintergrunde emporschießen. Zum Umkristallisieren derselben eignet sich am besten Methylalkohol, der 10 % Chloroform enthalt.

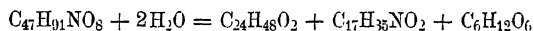
Von Derivaten desselben ist eine Dibrom- und eine Hexaazetyl-Verbindung beachtenswert. Durch Barytspaltung wird die Zerebronsäure abgespalten und es verbleibt das »Psychosin« Thudichums. Durch Säureeinwirkung dagegen wird der Zucker abgesprengt und man erhält ein Zerebronyl-Sphingosin[6]).

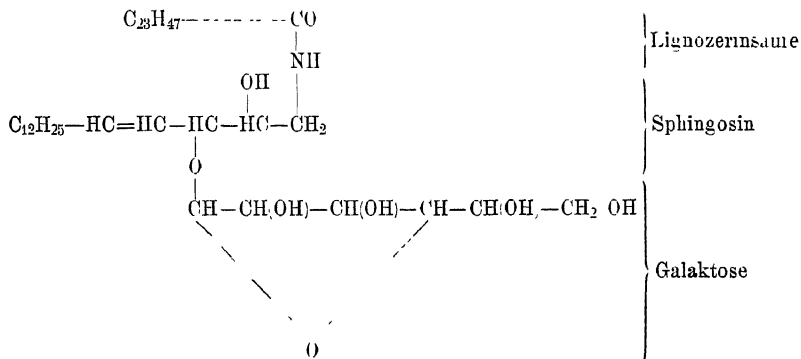
THIERFELDER schreibt dem Zerebron die Formel[7]) zu:

[1]) O. ROSENHEIM, Biochem. Journ. 1913, Bd 7, S. 604, 1914, Bd 8, S. 110.
[2]) Das Sphingosin dürfte mit der »Amidozerebrinsäure« $C_{17}H_{37}NO_2$ von A. BETHE (Arch. f. exper. Pathol. 1902, Bd. 48, S. 73) identisch sein.
[3]) K. TAKAKI (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 228.
[4]) A. NOLL (Physiol. Inst. Marburg), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 27, S. 370.
[5]) W. KOCH, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Vol. 11, p. 303.
[6]) E. KLENK (Tübingen). Zeitschr. f. physiol. Chem. 1926, Bd. 153, S. 74.
[7]) THIERFELDER, Abderhaldens Arbeitsmeth. I, 1925, Teil 6, S. 166.

ROSENHEIMS[1]) (in der Hauptidee damit übereinstimmende) Formel lautet:

```
                 C23H47—CH—CO
                        |    |
                        OH   |
                             NH
                        OH   |
                        |    |
C12H25—HC=HC—HC—HC—CH2
               |
               O
               |
               CH—CH(OH)—CH(OH)—CH—CH(OH)—CH2OH
                 \                /
                   \            /
                     \        /
                          O
```

Das dem Zerebron nahe verwandte Kerasin $C_{47}H_{91}NO_8$ zerfällt bei der Säurehydrolyse:

Konstitution des Kerasins.

$$C_{47}H_{91}NO_8 + 2H_2O = C_{24}H_{48}O_2 + C_{17}H_{35}NO_2 + C_6H_{12}O_6$$
Lignozerinsäure Spingosin Galaktose

in Lignozerinsäure, Sphingosin und Galaktose. Es unterscheidet sich also anscheinend vom Phrenosin nur dadurch, daß an Stelle von Zerebronsäure $C_{25}H_{50}O_3$, einer Oxysäure mit C_{25}, eine gewöhnliche Fettsäure $C_{24}H_{48}O_2$, die Lignozerinsäure tritt. ROSENHEIM schreibt dem Kerasin die Formel zu

```
          C23H47— — — — — —CO          |
                           |           | Lignozerinsäure
                           NH          |
                     OH    |           |
                     |     |           |
C12H25—HC=HC—HC—HC—CH2                 | Sphingosin
               |                       |
               O                       |
               |                       |
               CH—CH(OH)—CH(OH)—CH—CH(OH)—CH2OH
                 \                /    |
                   \            /      | Galaktose
                     \        /        |
                          O            |
```

Kürzlich ist im Laboratorium THIERFELDERS[2]) aus Menschen- und Rinderhirn ein neues Zerebrosid isoliert worden, für das der Name »Nervon« vorgeschlagen wird. Dieses Zerebrosid findet sich in der Petrolätherfraktion in Gemeinschaft mit den ungesättigten Phosphatiden und ist in seinen Eigenschaften dem Kerasin sehr ähnlich. Durch hydrolytische Spaltung zerfällt es nach der Gleichung

$$C_{47}H_{89}NO_8 + 2H_2O = C_{24}H_{46}O_2 + C_{17}H_{35}NO_2 + C_6H_{12}O_6$$
Nervonsäure Sphingosin Galaktose.

Die »Nervonsäure« $C_{24}H_{46}O_2$ ist eine neue ungesättigte Fettsäure, die sich von der Lignozerinsäure durch einen Mindergehalt von 2H unterscheidet.

Sphingosin und Sphingomyelin.

Das Sphingosin, welches ein Teilstück des Phrenosins, Kerasins und Nervons ausmacht, ist ein eigenartiges Amin von der Konstitution

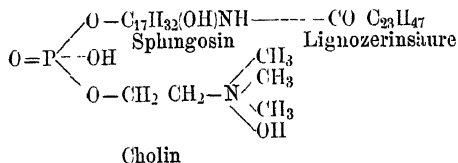
$$CH_3—(CH_2)_{11}—CH=CH—CH(OH)—CH(OH)—CH_2NH_2,$$

---

1) O. ROSENHEIM, Biochem. Journal 1916, Bd. 10, S. 142.

2) E. KLENK (Tübingen), Zeitschr. f. phys. Chem. 1925, Bd. 145, S. 244

das sich von einem typischen Amine $CH_3—(CH_2)_{15}—CH_2.NH_2$ durch die Gegenwart einer doppelten Bindung und zweier Hydroxyle unterscheidet.
Dem Sphingomyelin aber schreibt P. A. LEVENE[1]) den Aufbau zu

```
        O—C17H32(OH)NH———————CO C23H47
       /     Sphingosin        Lignozerinsäure
O=P<——OH               /CH3
       \              / CH3
        O—CH2 CH2—N<
                      \ CH3
                       \OH
          Cholin
```

Der Sphingosin-Lignozerinsäurekomplex verbindet sich also einerseits mit Galaktose zu Kerasin, andererseits aber mit Cholin-Phosphorsäure zu Sphingomyelin.

Zerebrosulfatide. Es sind aber auch noch andere Verbindungen ähnlicher Art beschrieben worden. So ein Dilignozeryl-diglykosamin-monophosphorsäureester (von S. FRANKEL und KAFKA), dessen Reinheit jedoch von TIERFELDER[2]) bestritten wird.

Ein wenig erquickliches Kapitel bilden die Sulfatide des Gehirnes. Das »Protagon« wird meist schwefelhaltig gefunden. W. KOCH[3]) meinte es könnte sich um eine doppelt gepaarte Schwefelsäure

```
         O
         ‖
O———————S—O—Zerbrosid
|        ‖
Phosphatid O
```

handeln, nach LEVENE[4]) dagegen ist ein (in Äther und heißem Alkohol unlösliches, in heißem Pyridin lösliches) Sulfatid phosphorfrei. Dasselbe gibt mit konz. H_2SO_4 bei Gegenwart von $CuSO_4$ eine schöne bordeauxrote Färbung.

Quantitative Zusammensetzung der Hirnsubstanz. Man hat sich vielfach bemüht, über die quantitative Zusammensetzung des Gehirns genaueres zu erfahren. Nach SIEGMUND FRANKEL[5]) besteht die Gehirntrockensubstanz zu etwa einem Drittel aus eiweißartigen Substanzen und zu zwei Dritteln aus Lipoiden; 10% entfallen auf Cholesterin. Von den Lipoiden sind etwa 17% Cholesterin, 48% ungesättigte Verbindungen und 35% gesättigte Verbindung. WALDEMAR KOCH[6]) fand im Corpus callosum etwa 30% eiweißartige Substanzen, 5% Extraktivstoffe, 15% Cholesterin, 15% Zerebroside, 15% Lezithin, 11% Kephaline und Myeline und 4% schwefelhaltige Substanzen[7]). Alle derartigen Untersuchungen sind noch nicht weit über das Stadium der groben Schätzung hinausgediehen und es wird wohl noch lange dauern, bis man die Methoden so weit ausgebildet hat, daß man die Nervensubstanz mit einiger Präzision in ihre wichtigsten chemischen Bestandteile quantitativ aufteilen kann.

Man hat sich von der Ausbildung einer derartigen Methodik wichtige Fortschritte auf dem Gebiete der Pathologie des Gehirnes versprochen

---

1) P. A. LEVENE, Physiol. Reviews. 1921, I, s. dort die Literatur!
2) H. TIERFELDER und E. KLENK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 145, S. 221.
3) W. KOCH (Chikago), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 70, S. 94.
4) P. A. LEVENE, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 13, p. 463.
5) S. FRÄNKEL und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 19, S. 265, 1910, Bd. 26, S. 44; 1910, Bd. 28, S. 295.
6) W. KOCH, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Vol. 11, p. 328.
7) **Literatur über die quantitative Zusammensetzung des Zentralnervensystems:** G. PERITZ, Handb. d. Biochemie 1909, Bd. 2, II, S. 282—299; neue Aufl. 1925, Bd. 4, S. 360—368.

und so etwas wie die Entstehung einer chemischen Diagnostik psychischer Erkrankungen erhofft. Man wird gut daran tun, derartige Erwartungen vorderhand wenigstens nicht allzu hoch zu schrauben. Man muß sich ja vergegenwärtigen, daß die große Masse des Gehirns, die weiße Substanz, aus Leitungsbahnen besteht und daß der eigentliche Schauplatz, wo sich die geheimnisvolle Welt psychischer Vorgange abspielt, die graue Rindensubstanz ist, ein Material, dessen chemische Beschaffenheit im normalen, geschweige denn im pathologischen Zustande so gut wie unbekannt ist Daß bei so groben anatomischen Veränderungen, wie sie z. B die progressive Paralyse zur Folge hat, eine Verarmung des Nervensystems an phosphorhaltiger Substanz konstatiert werden konnte[1], ist nicht zu verwundern.

Auch mag eine Beobachtung von NADINA SIEBER[2]) über Phosphatidverluste im Gehirne mit Alkohol chronisch behandelter Hunde hier Erwähnung finden.

Kurzlich hat eine russische Forscherin[3]) eine Mikromethode der Hirnanalyse ausgearbeitet Dieselbe beruht auf dem Prinzipe SIEGMUND FRÄNKELS Eıst trennt man durch Azetonextraktionen das Cholesterin, sodann mit Petrolather die ungesättigten Phosphatide, schließlich mit Alkohol die Summe der gesattigten Phosphatide mit Einschluß der Zerebroside und Sulfatide ab Es wurden so verschiedene Hirnrindenabschnitte mit einander verglichen Am lipoidreichsten erweisen sich die motorischen Rindenabschnitte (mit einem Phosphorgehalte von 0,076%) Es fanden sich Unterschiede zwischen rechter und linker Hemisphare, es ergab sich, daß sich bei Leuten, die das 50 Lebensjahr uberschritten haben, eine Anreicherung der Hirnrinde an Cholesterin u. dgl m — Als einen Anfang möchte ich derartige Versuche immerhin sympathisch begrußen.

Ob man aber jemals imstande sein wird, feine chemische Alterationen, die sich etwa auf eine Zellenschicht einer umschriebenen Hirnrindenregion beschränken, auf dem Wege chemischer Analyse zu konstatieren, weiß ich nicht. Jedenfalls wird dies aber eine Verfeinerung der analytischen Methodik voraussetzen, die wir uns heute mit bestem Willen noch nicht vorstellen können. Damit soll aber die Unmöglichkeit einer solchen keineswegs behauptet werden. Noch vor nicht gar langer Zeit schien $1/_{10}$ Milligramm die Grenze einer exakten Wägung zu bedeuten, und heute hält man schon dabei, Tausendstel Milligramme zu wägen. Und schließlich muß auch im nüchternsten Forscherkopfe der Phantasie und der Hoffnung ein gewisser Spielraum erhalten bleiben Denn diese beiden sind es ja, welche den Forscher davor bewahren müssen, angesichts der ebenso notwendigen wie beschwerlichen Kleinarbeit des Alltages zu verzagen

Übrigens braucht man sich gar nicht in die grauen Nebel einer fernen Zukunft zu verlieren, um auf Probleme aus der Biochemie des Nervensystems zu stoßen, die eines eingehenden Studiums harren.

Eiweißkörper.

Da wären z. B. die Eiweißkörper der Nervensubstanz: die von HALLIBURTON[4]) beschriebenen Neuroglobuline und die phosphorhaltigen Neuroproteide, von denen namentlich die erstgenannten interessante Analogien zu den Muskeleiweißkörpern zu bieten scheinen. Die feuchte Rinde besteht zu zirka 10%, die weiße Substanz zu 8% aus Proteinen.

---

1) NOLL, MOTT, HALLIBURTON u. a.

2) N. SIEBER, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 304.

3) HENRIETTE GORODISSKAY (Labor. v. Palladin, Charkow), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164, S. 446.

4) W. D. HALLIBURTON, Biochemistry of Muscle and Nerve. London, John Murray 1904, p. 102.

Reaktion der Nervensubstanz.

Da wäre ferner die Frage der Milchsäurebildung in der Nervensubstanz. Die letztere reagiert im normalen Zustande neutral oder schwach alkalisch, postmortal tritt, besonders in der grauen Substanz, Milchsäure auf. Eine Zunahme der Azidität bei der Tätigkeit, wie sie seinerzeit von MOLLESCHOTT und BATTISTINI u. a. behauptet worden ist, wurde von HALLIBURTON und BRODIE[1]) bei Untersuchung der marklosen Fasern in den Milznerven des Hundes vermißt. Dagegen soll nach ROBERTSON[2]) die Azidität des Gehirns durch landauernde Reizung sensibler Nerven eine (durch Eintragen der Schnittfläche in Neutralrot nachweisbare) Zunahme erfahren, die angeblich ausbleibt, wenn das Gehirn vor der Reizung mit Eserin gelähmt worden ist

Die Hühnerpolyneuritis geht mit einer durch Gasketten feststellbaren Anhäufung von Wasserstoff-Ionen in den Nerven einher[3]) (H^+ normal $2 . 10^{-7}$, Beriberi $6 . 10^{-7}$ bis $10 . 10^{-7}$). Die Nervenerregbarkeit scheint durch das Phosphorsäure-Ion gesteigert zu werden, während im allgemeinen kleine Säuremengen kalmierend wirken[4]).

Farbemethoden.

Ein weiteres Arbeitsgebiet dürfte die Frage des Reduktionsvermögens des Nervengewebes darbieten. Bekanntlich bilden gewisse basische Farbstoffe, wie z. B das Methylenblau, farblose Leukoverbindungen; Ehrlich hat gefunden, daß nach intravitaler Methylenblauinjektion jene Organe, welche ein lebhaftes Sauerstoffbedürfnis besitzen, den Farbstoff zur Leukobase reduzieren. So erklärt es sich, daß das Gehirn eines normalen Tieres sich nach intravitaler Methylenblauinjektion kaum deutlich färbt Dagegen fand HERTER[5]), daß sich die Hirnrinde mit Äther narkotisierter Katzen blau färbt; diese Erscheinung ist offenbar als Ausdruck des verminderten Sauerstoffbedürfnisses narkotisierter Gewebe zu betrachten (s. u.).

Viel Arbeit wird ferner erforderlich sein, um den Farbemethoden des Nervensystems, welche bei der anatomischen Durchforschung desselben eine so gewaltige Rolle spielen, eine befriedigende chemische Deutung zu geben.

So beruht z. B. die Marchische Färbung, d. h. eine in degenerierten Nervenfasern durch eine Mischung von Osmiumsäure und Müllerscher Flüssigkeit hervorgerufene schwarze Färbung, anscheinend darauf, daß die in den Lezithiden enthaltenen hohen ungesättigten Fettsäuren, wie die Ölsäure und die Kephalinsäure, bei der Degeneration in Freiheit gesetzt und der Einwirkung der Osmiumsäure leichter zugänglich werden Dabei findet eine Reduktion von Osmiumtetroxyd statt[6]). Unbekannt ist dagegen beispielsweise die chemische Natur der »Nißlsäure« und der »Fibrillensäure« BETHES[7]), d. h. jener Substanz, welche die Grundlage der durch die Nißlsche Färbung hervortretenden Körnchen, beziehungsweise der durch die basischen Farbstoffe färbbaren fibrillären Elemente des Achsenzylinders bildet.

Unaufgeklärt ist ferner die Natur der sogenannten »Polarisationsbilder« im Nerven. BETHE[8]) fand, daß ein einige Minuten von einem konstanten elektrischen

---

[1]) T. G. BRODIE and W. D. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 1902, Vol. 28, p. 181.
[2]) T. B. ROBERTSON, Arch. intern de Physiol. 1908, Bd. 6, S 388.
[3]) G. KATO (Tokyo), Japan. med World 1921, Bd. 1.
[4]) H. ELIAS, Wiener klin. Wochenschr 1922, Bd 40, S. 784.
[5]) C. A HERTER, Zeitschr. f physiol Chem. 1904, Bd. 42, S 496.
[6]) Vgl. W D. HALLIBURTON, Biochemistry of Muscle and Nerve. London, JOHN MURRAY 1904, p. 140.
[7]) A. BETHE, Allgem. Anat. u. Physiol. des Nervensystems Leipzig 1903.
[8]) A. BETHE (Physiol. Inst Straßburg), Arch. f. exper. Pathol., Schmiedeberg-Festschrift 1908, S. 575; vgl. auch Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52, S. 146.

Strome durchflossener Froschnerv bei nachfolgender Fixierung mit Alkohol und Färbung mit basischen Farbstoffen eine Verstärkung der Färbbarkeit an der Kathode, eine Verminderung derselben an der Anode aufweist Abgestorbene, durch Wärme oder Ammoniakdämpfe abgetötete oder durch Narkotika unerregbar gemachte Nerven lassen die Polarisationsbilder vermissen Wird aber in einem narkotisierten Nerven durch Übertragung in physiologische Kochsalzlösung die Erregbarkeit wiederhergestellt, so kehrt auch wieder die Möglichkeit zurück, ein Polarisationsbild zu produzieren Bethe hält daher das letztere für den morphologischen Ausdruck des Pflügerschen Elektrotonus und nimmt an, daß eine in den Nervenfasern vorhandene färbbare Substanz durch den elektrischen Strom eine räumliche Verlagerung erfährt (wobei einer erhöhten Färbbarkeit an der Kathode eine erhöhte Erregbarkeit entspricht) während Seemann[1]) die Spezifizität der Erscheinung und die Richtigkeit dieser physiologischen Deutung bestritten hat.

Nach neueren Untersuchungen Bethes[2]) kann die Abschwächung der Polarisationsbilder durch K-Ionen auf Membranauflockerung, ihre Verstärkung durch Ca-Ionen auf Membranverdichtung bezogen werden Die Verstärkung der Färbbarkeit an der Kathode wird auf innere Säurebildung, die Verminderung der Färbbarkeit an der Anode auf Alkalibildung bezogen. — Hober[3]) führte derartige Bilder auf Kolloiderscheinungen zurück Auflockerung an der Anode, Verdichtung an der Kathode

Das chemische Verhalten markhaltiger und markloser Nervenfasern ist von Falk im Laboratorium Hofmeisters[4]) geprüft worden, indem dieser den Nervus ischiadicus vom Menschen mit Milznerven vom Rinde verglich. Die markhaltigen Nervenfasern enthalten allerdings viel mehr benzollösliche Substanzen. Doch scheint der Unterschied nur ein quantitativer und und kein qualitiver zu sein

Alles in allem begegnen wir im Bereich der Chemie der Nervensubstanz zwar manchen gesunden Ansätzen, aber kaum irgendwo einem einigermaßen abgeschlossenen Wissensgebiete. Bedenkt man, welche ungeheure Summe von Detailarbeit bei der morphologischen Durchforschung der normalen und der pathologisch veränderten Nervensubstanz bereits geleistet ist und noch täglich geleistet wird, während die chemische Forschung hier noch kaum über die ersten Anfänge hinausgelangt ist, so wird man sich über das gegenwärtig obwaltende Mißverhältnis in der Mobilisierung wissenschaftlicher Arbeitskräfte ohne weiteres klar Allerdings muß zugestanden werden, daß die Vorbildung zum Färben und mikroskopischen Untersuchen von Rückenmarksschnitten u. dgl. wesentlich leichter und bequemer erreichbar ist, als die viel kompliziertere chemische Schulung.

Stoffwechsel d. Nervensystems bei geistiger Arbeit.

Das eben Gesagte kommt uns doppelt zum Bewußtsein, wenn wir uns das Wenige vergegenwärtigen, was zur Zeit in bezug auf den Stoffwechsel des Nervensystems[5]) bekannt ist.

Wir haben gehört, in wie hohem Grade die geringste Leistung von Muskelarbeit den Stoffwechsel steigert. Wir vermögen aber auch heute noch nicht mit voller Sicherheit zu sagen, ob geistige Arbeit überhaupt mit einer meßbaren Stoffwechselsteigerung einhergeht. Atwater und Benedict vermißten eine Änderung des N-Umsatzes. Der hervor-

---

1) J Seemann (Physiol Inst München), Zeitschr f Biol 1910, Bd 53, S. 287.

2) A. Bethe, Pflügers Arch 1920, Bd. 183, S. 289

3) R Hober und Gordon, Hofmeisters Beitr, 1909, Bd 5, S 432.

4) Falk (Physiol-chem. Inst Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S 153.

5) **Literatur über den Stoffwechsel des Nervensystems,** G. Peritz, Oppenheimers Handb. (1924), Bd. 8, S 91—148. — Vgl. auch Parker, Journ. of. Gener. Physiol. 1925, Vol. 7.

ragende amerikanische Stoffwechselphysiologe F. BENEDICT[1]), hat bei andauernder geistiger Arbeit im Mittel eine kaum gesteigerte Wärmeabgabe (+ 0,5%), ein nur geringes Plus von ausgeschiedener Kohlensäure (+ 2%), dagegen eine nicht unerhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches (+ 6%) beobachtet. Er glaubte dementsprechend annehmen zu müssen, daß die geistige Arbeit keinen merklichen Einfluß auf den allgemeinen Stoffwechsel ausübe. Nun haben aber ALEXANDER und RÉVÉCZ[2]) den Einfluß optischer Reize auf den Gaswechsel des Gehirnes kurarisierter Tiere beobachtet, indem die Retina intermittierend mit einer Lichtquelle von 200 Normalkerzen belichtet wurde: Auch hier wiederum eine ansehnliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches (+ 7,2%), der nur eine geringe Steigerung der Kohlensäureproduktion (+ 1,4%) gegenuberstand. »Dieses unterschiedliche Verhalten von Sauerstoff und Kohlensäure«, sagt PERITZ[3]) »ist sehr bemerkenswert; es könnte auch in dem Sinne gedeutet werden, daß der Sauerstoff nicht zur Verbrennung, deren Endprodukte Kohlensäure und Wasser sind, verwandt wird, sondern daß er zu einer Synthese dient, wie etwa im Muskel, um die Milchsäure wieder zu Glykogen aufzubauen«.

Freilich haben neue Respirationsversuche, die mit Hilfe der Kroghschen Apparatur in Munchen ausgeführt worden sind, keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, »daß der durch geistige Arbeit verursachte Stoffverbrauch den Gesamtumsatz in nennenswertem Grade steigert[4]).« Ich möchte aber auch dies noch nicht als das letzte Wort in dieser hochinteressanten Frage betrachten[5]).

H. Wintersteins Forschungen.

H. WINTERSTEIN[6]) und seine Mitarbeiter haben sich redlich gemuht, einiges über den Stoffwechsel des Zentralnervensystems zu erfahren. Wird z. B. das Froschrückenmark vorsichtig aus dem Wirbelkanale herausgehoben und in eine mit Sauerstoff geluftete physiologische Kochsalzlösung eingelegt, so bewahrt es lange Zeit seine Erregbarkeit. Die Oxydationen darin sind bei elektrischer Reizung intensiver als im Ruhezustande, ebenso sein Vermögen, Zucker aus einer umgebenden Flüssigkeit zum Verschwinden zu bringen sowie sein »Stickstoffumsatz« (womit hier das Vermögen des Präparates gemeint ist, Stickstoff an umgebende Salzlösungen abzugeben). Im Reizstoffwechsel wird an die umgebende Flüssigkeit mehr Lipoid-N und mehr formoltitrierbaren N abgegeben.

WINTERSTEIN[7]) hat vor allem die Annahme einer Sauerstoffspeicherung im Zentralnervensystem (VERWORNS Biogenhypothese) widerlegt und den Nachweis einer Wiederbelebbarkeit des Präparates mit Hilfe O_2-gesättigter Kochsalzlösung erbracht. »Da die bloße Zufuhr von Sauerstoff genügt, um den erstickten Nervenzentren ihre Erregbarkeit wiederzugeben und sie zu neuem anaëroben Leben zu befähigen, so folgt daraus, daß das erstickte Rückenmark keine »abgelaufene Uhr« sei, deren

[1]) BENEDICT und CARPENTER. Department of Agriculture Bulletin No 208.
[2]) ALEXANDER und RÉVÉCZ, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 44, S 2.
[3]) l c. S. 107.
[4]) H. ILZHÖFER (Hygien. Inst. München) Arch f Hygiene 1924, Bd 94, S. 317
[5]) Vgl. auch Beobachtungen über den Milchsäuregehalt des Gehirns in Abhängigkeit vom Blutzucker (E G. und B. E. Holmes, Biochem. Journ 1925. Vol 19, S 836.
[6]) H. WINTERSTEIN mit ELSE HIRSCHBERG u a., Zeitschr. f physiol. Chemie 1917 bis 1919, S. 100, 101, 105, 108, Biochem. Zeitschr, 1925, Bd. 159, S 351; 1926, Bd. 167, S. 401 und frühere Arbeiten
[7]) H. WINTERSTEIN, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1916 Bd. 6.

Energievorrat erschöpft ist, sondern eine Uhr, deren Pendel künstlich zum Stillstande gebracht ist durch ein Hemmnis, welches durch Zufuhr von Sauerstoff wieder beseitigt wird . . . Die Erstickung ist also bedingt durch eine Ansammlung toxischer Stoffe Bei Zufuhr von Sauerstoff werden diese durch Oxydation entfernt, dadurch wird die Energieproduktion wieder möglich und es tritt Erholung ein.« — Es liegt da tatsächlich sehr nahe, zu vermuten, die Milchsaure könnte vielleicht dieser »Erstickungsstoff« sein und es wäre an die Analogie mit der Muskelerholung durch Sauerstoff infolge oxydativer Beseitigung der Milchsaure zu denken.

Zu Brei zerriebenes Rückenmark zeigt nach WINTERSTEIN Erscheinungen der Glykolyse. Daß Galaktose angeblich stärker glykolysiert wird. als andere Zuckerarten, könnte vielleicht mit ihrer Bedeutung für den Aufbau von Hirnbestandteilen zusammenhängen. Der Gehalt des Zentralnervensystems des Frosches an Glykogen und Zerebrosidzucker ist im Winter, also in der Ruheperiode, am größten. Aufbewahrung in O_2-gesättigter physiologischer Kochsalzlösung bewirkt eine starke Abnahme an Zuckerstoffen. Insulin in geringer Konzentration bewirkt eine erhebliche Zunahme des Glykogen- und Zerebrosidgehaltes[1]. Neue Versuche aus WARBURGS Laboratorium[2] beziehen sich auf den Vergleich von Atmung und Glykolyse von Ruckenmark und Gehirn in vitro. Es hat sich ergeben, daß z. B. Narkotika die Glykolyse stärker, als die Atmung hemmen. Für den Atmungsvorgang erscheint die Anwesenheit von Zucker bedeutungsvoll. Bei Abwesenheit von Zucker sinkt die Atmung in vitro innerhalb von 2 Stunden auf $^1/_5$ oder $^1/_{10}$ ab Bei Gegenwart von Glukose oder Fruktose bleibt sie dagegen lange auf der Höhe. Auch Milchsaure und Brenztraubensäure wirkt im gleichen Sinne; Triosen dagegen sind unwirksam.

Was die Milchsäurebildung betrifft, erwiesen sich von den untersuchten Zuckern nur Glukose und Mannose zu einer solchen befähigt.

Stoffwechsel bei progressiver Paralyse.

Daß schwere Störungen im Bereiche des Zentralnervensystems sich in Erscheinungen des allgemeinen Stoffwechsel spiegel mussen, liegt auf der Hand. Leider wissen wir daruber wenig Positives Systematische Arbeiten über den Stoffwechsel bei progressiver Paralyse liegen seitens R. ALLERS[3] vor Es ergaben sich Unregelmaßigkeiten in der Stickstoffausscheidung mit Perioden regelloser N-Retention, die N-Bilanz war meist negativ Die Harnstoffausscheidung war zuweilen bis 50% vermindert, ohne daß das Defizit durch eine entsprechende Vermehrung des Ammoniaks gedeckt gewesen wäre Eine Vermehrung der Oxyproteinsäuren und des damit zusammenhängenden neutralen Schwefels in Harne erscheint als Folge vermehrten Protoplasmazerfalles im allgemeinen Das gleiche gilt von der Vermehrung der dem Zellkernzerfalle entstammenden Purinbasen und vielleicht auch von einer Vermehrung des Histidins (bezw ihm nahestehender Substanzen) im Harne Das Kreatinin scheint vermindert zu sein Dagegen soll im Harne viel Methylguanidin (vgl. Vorl XVII) erscheinen, von dem wir allerdings nicht wissen, ob es als primäres Stoffwechselprodukt oder aber als sekundäres Zersetzungsprodukt des Kreatins zu gelten habe. — Die wissenschaftlichen Interessen der Neurologen und Psychiater sind einstweilen noch größtenteils morphologisch und biophysikalisch orientiert. Wenn dies einmal anders sein wird, dürfte sich hier ein unabsehbares Arbeitsfeld eröffnen.

---

[1] H WINTERSTEIN u ELSE HIRSCHBERG (Rostock) Biochem. Zeitschr. 1925 Bd. 159, S 351; vergl auch K TAKAHASHI (Labor. v. ASHER) ebenda S. 488.

[2] R. O. LÖBEL, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd 161, S 219.

[3] R ALLERS, Zeitschr f. Neurologie u. Psychiatrie 1912, Bd. 17, 1913, Bd. 18, 1916, Bd 27, 1919, Bd 50; Biochem Zeitschr. 1919, Bd. 96.

Humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung

Auch den peripheren Nervensträngen werden wir einen Stoffwechsel zuschreiben dürfen So soll z. B ein gereizter Vagus reicher an Calcium und Kalium sein, als ein ungereizter [1]).

Ganz neue und überraschende Gesichtspunkte ergeben sich aus Untersuchungen OTTO LOWIS [2]) in Graz und seiner Mitarbeiter. Dieselben weisen darauf hin, daß bei der Reizung der Herznerven Stoffe entstehen, die erst als die unmittelbare Ursache der Folgeerscheinungen der Nervenreizung anzusehen sind. Vagus- bezw. Akzelerans-Reizung (Vagusreizung nach Atropinwirkung) bewirkt den Übertritt gleichsinnig wirksamer Stoffe in die Füllflüssigkeit des Froschherzens. Anscheinend wirkt die Nervenreizung chemisch durch Produktion der betreffenden »Gifte«. Das Atropin scheint keine direkte lähmende Wirkung auf den Vagus zu haben, sondern ausschließlich dadurch zu wirken, daß es die Wirksamkeit des »Vagusstoffes« hindert [3]). Die Diskussion über diese ebenso schwierigen wie interessanten Dinge ist zwar derzeit noch nicht abgeschlossen. Doch sind die Befunde LÖWIS von vielen Seiten her bestätigt worden [4]) und ich zweifle nicht an ihrer Richtigkeit. Ich halte den Beweis fur eine humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung fur erbracht. Der Vagusstoff ist dialysabel, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Man kann aus tätigen Muskeln einen Stoff mit azetylcholinartiger Wirkung extrahieren. Doch ist O LÖWI der Meinung, daß die Vaguswirkung von Extrakten aus Herzmuskeln, sowie von Füllungsflüssigkeiten des Herzens nicht durch Cholin bedingt sei.

Schlaf

Eine terra incognita im vollsten Sinne des Wortes ist die Biochemie des Schlafes. Nach Untersuchungen aus Carlsons Laboratorium [5]) soll das Einschlafen durch eine freiwillige oder unfreiwillige Muskelerschlaffung bedingt sein. Schlaflosigkeit bewirkt Abnahme der Herz- und Respirationsfrequenz sowie des Blutdruckes. Chemisch ist eine vermehrte stündliche Phosphatausscheidung und eine verminderte Ausscheidung von Chloriden nachweisbar. Die erstere könnte mit der Muskelerschlaffung und einem Zurücktreten des Kohlehydratstoffwechsels zusammenhängen. Man wird die Folgen der Schlaflosigkeit als einen Erschöpfungszustand deuten müssen, bei dem gewisse nötige, im Schlafe zu erneuernde Energiestoffe verbraucht, vermutlich aber auch Ermüdungsstoffe im Gehirne angehäuft sind. Ob es wahr ist, das künstliche Schlaflosigkeit früher von den Chinesen als grausame Todesstrafe praktiziert worden ist, weiß ich nicht

Weit besser als über den Schlaf sind wir über die Narkose unterrichtet.

Narkose

Der ausgezeichnete Pharmakologe HANS HORST MEYER einerseits (1899), OVERTON andererseits, haben den Beweis erbracht, daß die narkotische Kraft einer chemischen Verbindung (z. B. des Chloroforms Äthers, usw) von dem Verteilungskoeffizienten Öl Wasser, also von ihrer

---

[1]) KRAUS, ZONDEK und WOLLHEIM, Klin. Wochenschr 1924.

[2]) O. LÖWI (Pharmakol Inst Graz) und Mitarb. Zahlr. Arb. in Pflügers Arch. 1921—1924, Bd 189—206; 1925, Bd 208, S 294.

[3]) Nach L. HABERLANDT (Innsbruck, Zeitschr f Biolog. 1925, Bd 82, S. 536), Bd. 84, S. 14 gibt es auch ein »Sinushormon« des Froschherzens. Der Extrakt des Herzsinus von Fröschen wirkt pulsbeschleunigend auf Froschherzen und erzeugt am stillstehenden Herzen automatische Pulse.

[4]) W. R HESS, BRINKMANN, HABERLANDT, SCHIMIDZU Pflügers Arch. 1926, Bd. 211, S. 403 u. a.

[5]) L. ASHER, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 689. — N. KLEITMANN (Chicago), Americ. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 66, p. 67, 1925, Vol. 74, p. 225.

Lipoidlöslichkeit abhängig ist. Je leichter eine Substanz in Öl und je schwerer sie in Wasser loslich ist, desto größer ist ihre narkotische Kraft. Die Narkose tritt dann ein, wenn die Lipoide der Nervenzellen den narkotisierenden Stoff bis zu einem gewissen kritischen Gehalte absorbiert haben[1]). Es ergibt sich aus neueren Versuchen von KURT MEYER und H. GOTTLIEB-BILLROTH eine durchgehende Proportionalität zwischen Wirkungsstärke der Narkotika und ihrer Lipoidlöslichkeit Der kritische Gehalt ist nun für alle indifferenten Narkotika gleich groß und beträgt 0,06 Gramm-Molekel pro Liter Lipoid. Daraus folgt mit Sicherheit, daß es sich bei der Narkose nicht um irgendeine chemische, sondern um eine physikalische Reaktion handelt; und zwar geht diese mit einer Schmelzpunkterniedrigung der Kolloide einher[2]) Nach NICLOUX[3]) vermögen alle Organe Chloroform aufzunehmen, vor allem aber das Nervensystem, (am meisten der Nervus pneumogastricus und phrenicus, sowie sympathische Ganglien, weit weniger die Extremitätennerven, sowie der Optikus.

Lipoidlösliche Narkotika bewirken nach E A. SPIEGEL[4]) eine reversible Herabsetzung der Anisotropie der Markscheiden Sie vermindern (nach Untersuchungen aus dem Institute W. HEUBNERS)[5]) die Leitfähigkeit lipoider Membranen. Durch die Narkotika werden hydrophile Lipoidteilchen in hydrophobe verwandelt; dadurch wird die Permeabilität der Membranen sowohl für chemische Substanzen, als für Elektrizität geschädigt. Es ist leicht verständlich, daß dementsprechend auch die Funktion der Ganglienzellen alteriert wird.

Versuche von E v KNAFFL-LENZ[6]) mit roten Blutkörperchen haben gezeigt, daß indifferente Narkotika in nicht hamolytischen Konzentrationen eine Entquellung des Protoplasmas, in hoheren Konzentrationen dagegen eine Quellung bewirken Die Annahme einer lipoiden Zellumhüllung erscheint weder notwendig, noch berechtigt, um das Eindringen der Narkotika in das Zellinnere zu erklären Das Wesen der Narkose könnte vielleicht in einer Aufhebung der Erregungsleitung etwa durch kolloidale Veränderungen gesucht werden. — Es ist in dieser Hinsicht lehrreich, daß weiterhin Quellungsbeobachtungen an Froschmuskeln auf eine Entquellung von Zellkolloiden bei der Narkose und auf eine Quellungszunahme bei der Erholung schließen lassen[7]).

Es ist von vornherein zu erwarten, daß die Narkose den Sauerstoffverbrauch des Gehirnes nicht unbeeinflußt laßt Daß dem tatsachlich so ist, ist von einem japanischen Forscher[8]) durch gasanalytische Untersuchungen an einem riesigen Materiale von etwa 200 Kaninchen dargetan worden.

Der Sauerstoffverbrauch des Kaninchenhirns ist ein sehr großer, anscheinend größer als derjenige irgend eines anderen Gewebes[9]) Es ergab sich nun für zahlreiche Narkotika (wie Äther, Chloroform, Alkohol, die Kombination Morphin-Skopolamin, Urethan, Luminal), eine deutliche Abnahme des O_2-Verbrauches in der

---

1) Vgl Näheres diesbez. bei R. HOBER, Chem. der Zelle und der Gewebe 1914, 4 Aufl. S. 446 ff.

2) H. H. MEYER, Wiener Klin. Wochenschr 1921, Nr. 25.

3) M. NICLOUX et YOVANOWITCH, Ann. de Physiol 1925, Vol 1, p. 444.

4) E. A SPIEGEL (Neurolog Inst Wien), Pflügers Arch 1921, Bd 192

5) S LOEWE (Pharmak. Inst Göttingen), Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 57.

6) E. v. KNAFFL-LENZ (Wien. Pharm. Inst), Pflügers Arch., Bd 171; Arch. exper. Pathol. 1918, Vol 84

7) M KOCHMANN (Halle), Biochem Zeitschr. 1923, Bd 136.

8) M YAMAKITA (Tohoku) Med Journ. 1922, Vol 3 No. 5/6,.

9) Die Kohlensäureproduktion des ruhenden Säugetiermuskels (s. o. XX. Vorl.) wird mit 0,002 – 0,008 ccm pro Gramm und Minute, diejenige des schlagenden Säugetierherzens mit 0,030—0,080 ccm pro Gramm und Minute bewertet. Der O_2-Verbrauch ist von der gleichen Größenordnung. Der mittlere O_2-Verbrauch für Kaninchenhirn beträgt pro Gramm und Minute 0,094 ccm.

Narkose (eventuell nach einer vorausgegangenen Steigerung im prännarkotischen Stadium). Umgekehrt bewirkt Strychnin, welches die Erregbarkeit nervöser Zentren steigert, fast eine Verdoppelung des O_2-Verbrauches des Kaninchenhirnes.

Angeblich sollen Narkotika den Glykogengehalt des Gehirnes herabsetzen[1]). Die Hirnrinde soll an ungesättigten Phosphatiden verarmen, an alkohollöslichen Lipoiden in toto aber reicher werden[2]).

Quellung der Nervensubstanz

Das Problem der Quellungsverhältnisse der Nervensubstanz ist aktuell geworden, seitdem MARTIN H. FISCHER durch seine bereits früher besprochene Säure-Ödemtheorie (siehe Vorl. XVI) auch auf das Problem des Hirnödems und der Hirnschwellung zur Anwendung zu bringen versuchte. Unter Hirnschwellung versteht man zuweilen einen nach plötzlichen Todesfällen insbesondere bei Dementia praecox am Seziertische beobachteten Zustand, wobei das Gehirn, ohne sonstige anatomische Veränderungen zu verraten, eine auffallende Volumsvermehrung, jedoch ohne ödematöse Durchtränkung aufweist. M. H. FISCHER hat nun derartige Dinge mit einer Milchsäurebildung in der Nervensubstanz in Verbindung gebracht und gezeigt, daß sich Nervengewebe, ganz analog wie Fibrin, durch kleine Säuremengen zur Quellung bringen läßt. Gegenüber erhobenen Einwendungen[3]) hat der Autor mit Recht hervorgehoben, daß derartige Versuche nur an ganz frischem Materiale ausgeführt werden dürfen, sonst werden sie durch die als Folge postmortaler Milchsäureanhäufung auftretenden Veränderungen verdeckt. Ich habe die Empfindung, daß derartige Dinge wissenschaftlich bedeutsam werden und in der Zukunft eine Rolle spielen dürften. Es kann für die Hirnfunktion schwerlich gleichgültig sein, ob die Elemente mehr oder weniger Wasser binden und es ist klar, daß die Wasserbindung vom Ausmaße vitaler Milchsäurebildung nicht unabhängig sein kann. So hat man[4]) bei Hunden, denen die Thymus operativ entfernt worden war, das Gehirn voluminös, die Ganglienzellen gequollen und die graue Hirnrinde anscheinend von Säure durchtränkt gefunden. — Bei der Schädigung der Nervenerregbarkeit durch Salze treten die Hofmeisterschen Jonen-Reihen zu tage, und zwar in dem Sinne, daß eine mehr oder weniger alkalische Reaktion des lebenden Nerveneiweiß angenommen werden muß[5]). Versuche am Froschischiadikus (mit Urethan und Koffein) haben dargetan, daß Kaliumionen eine Auflockerung bewirken und die Erregbarkeit steigern, Calciumionen dagegen einen entgegengesetzten Effekt haben[6]).

Der Liquor cerebrospinalis

Zum Schlusse möchte ich noch dem Liquor cerebrospinalis[7]) einige Worte widmen. Seit der Einführung der Lumbalpunktion, wobei durch Einstich einer Hohlnadel durch die Zwischenräume des Lendenwirbelkanales dem Lebenden einige Kubikzentimeter des Liquors entnommen werden, ist dieser zu einem Gegenstande von diagnostischem Interesse geworden. Der Liquor wird meist als ein Sekretionsprodukt der Plexus chorioidei aufgefaßt, welche die Hirnventrikel auskleiden. Unter pathologischen Bedingungen kann die Menge des aus

---

1) UCHIDA (Labor. Asher), Biochem Zeitschr 1926, Bd. 16, S. 9.
2) TSCHARKES und HENRIETTE GORODISSAY (Charkow), Biochem Zeitschr. 1926, Bd. 168, S. 48.
3) J. BAUER mit AMES, Arb. d. neurolog Inst. Wien, 1911, Bd. 18, 19.
4) H. KLOSE und H. VOGT, Beitr. z klin. Chirurg. 1910, Bd. 69.
5) Vergl. R HÖBER, Physik. Chem., der Zelle und Gewebe
6) H. HANDOVSKY und CHAO CHI FONG (Göttingen), Klin. Wochenschr. 1923, S. 1123.
7) **Literatur über die Chemie des Liquor cerebrospinalis:** H. GERHARTZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 174—181.

einer Fistel sich entleerenden Liquors mehrere Liter im Tage betragen. Für akutentzündliche Prozesse ist im allgemeinen ein hoher Eiweißgehalt des Liquor, der reichlich Leukozyten, eventuell auch Erythrozyten enthält, charakteristisch Man hat im Liquor allerhand Fermente nachgewiesen Proteasen und peptolytische Fermente, Lipasen, glykolytische Fermente usw. Verschiedene pathologische Stoffwechselprodukte (z. B. Azeton und Azetessigsäure bei Azetonurie) können natürlich auch im Liquor auftreten. Es ist viel über die Veranderungen der anorganischen Salze des Liquor geschrieben worden Das aus allen diesen Bemühungen bisher viel befriedigende Erkenntnis herausgewachsen ware kann wohl schwerlich jemand behaupten. Interessanter sind Versuche mit Kolloidflockungsmethoden am Liquor: die Bestimmung der Goldzahl (d. h. die Messung der Schutzkraft, welche die Liquorkolloide einem Goldsol gewähren), die Anwendung einer Mastixemulsion oder eines Berlinerblauhydrosols u dgl Es wird behauptet, daß derartige Methoden für eine Frühdiagnose der Tabes, Paralyse und Gehirnlues unter Umständen mehr leisten können als die Wassermannsche Reaktion[1]).

Nicht unwichtig scheint mir eine ganz neue, von japanischen Autoren (TAKATA und ARA) angegebene Metalues-Reaktion. 1 ccm des Liquor wird mit einem Tropfen Sodalösung, ein wenig Sublimat und Fuchsin versetzt dabei wird der Farbstoff vom ausfallenden Quecksilberoxyd adsorbiert Es wird nun angegeben, daß bei Normalen eine blauviolette Farbung und keine Flockung, bei Meningitis Rosafärbung und keine Flockung, bei Metalues ein blauer Niederschlag auftritt (40 Fälle[1]) Die Reaktion soll sehr zuverlaßlich sein.

---

[1]) H. BECHHOLD, Die Kolloide in Biol. und Med, 2 Aufl, 1919, S 384—385.

XXIII. Vorlesung.

Gerüst- und Tegumentsubstanzen. Kalkstoffwechsel der Wirbellosen.

Gerüst- und Tegumentsubstanzen der Wirbeltiere.

Kollagen

Unter den Gerüstsubstanzen der Wirbeltiere gebührt dem Kollagen, als dem Hauptbestandteile des Bindegewebes sowie der organischen Grundsubstanz der Knochen, der erste Rang.

Es ist in kaltem Wasser unlöslich und geht bei anhaltendem Kochen mit Wasser, noch leichter bei Gegenwart von ein wenig Säure oder von überhitztem Wasserdampf in Leim (Glutin) über. Bei der Hydrolyse liefert es viel Glykokoll (»Leimsüß«, mindestens 16 $^0/_0$). Mehr als ein Drittel seines Stickstoffes ist in der Basenfraktion enthalten; es liefert viel Arginin und Lysin, aber nur wenig Histidin Es enthält weder Tyrosin, noch Tryptophan. Dementsprechend fallt die Glyoxylsäurereaktion (s Vorl. 2) damit negativ aus. Käuflicher Leim gibt zwar immer eine positive Millonsche Reaktion, doch rührt diese offenbar von der Beimengung anderer Proteine her. Die aromatischen Komplexe sind im Leim im wesentlichen durch das Phenylalanin vertreten.

Leim quillt stark in verdünnter Säure und wird in diesem Zustande leicht vom Pepsin verdaut. Auch der Trypsinverdauung ist er zugänglich. Dabei treten »Gelatosen« und »Leimpeptone« auf. Auf seiner Schrumpfung unter Einwirkung von Gerbsäure beruht die Herstellung des Leders Diese Reaktion hat demnach eine gewaltige industrielle Bedeutung gewonnen

Leim löst sich nicht in kaltem, wohl aber in warmem Wasser; eine entsprechend konzentrierte Leimlösung erstarrt beim Erkalten. Eine Leimlösung wird weder von Säuren, noch von Silbernitrat, Kupfersulfat oder Bleiessig gefällt, wohl aber von Merkurisalzen in saurer Lösung, sowie von Alkaloidfällungsmitteln. Sie gibt eine schöne Biuretraktion.

Gewisse (nach Paal) durch Einwirkung verdünnter Salzsäure auf Leim gewonnene peptonartige Substanzen sind durch ihre Alkohollöslichkeit ausgezeichnet.

Eine sehr auffallende Tatsache ist der hohe Gehalt an Kieselsäure in allen embryonalen und gallertigen Bindesubstanzen. Es ist dies um so auffallender, als die Kieselsäure (abgesehen von Radiolarien und Kieselschwämmen) im Tierreiche stark in den Hintergrund tritt. — Auch der Glaskörper des Auges ist reich an Kieselsäure.

Nach HOPPE-SEYLER soll Kollagen nur bei Wirbeltieren verbreitet vorkommen, bereits beim Amphioxus und bei allen Wirbellosen (mit Ausnahme der Zephalopoden) vermißt werden.

Elastin findet sich im Bindegewebe, zuweilen häuft es sich in solchen Mengen an, daß es eine besondere Gewebsform, das »elastische Gewebe« bildet, so im Nackenbande und in der Wand der großen Gefäße. Elastin

Das Elastin ist durch seine große Resistenz gegenüber chemischen Einwirkungen ausgezeichnet Es wird selbst von starker, siedender Natronlauge nur langsam angegriffen. Von verdauenden Fermenten wird es unter Bildung von Elastosen und Elastinpeptonen gelöst. Es enthält nur wenig Schwefel, liefert bei seiner Spaltung reichlich Glykokoll und Leuzin. Im Gegensatze zum Kollagen ist sein basischer Stickstoffanteil nur gering, es liefert nur wenig Arginin, Histidin und Lysin. Die Glyoxylsäurereaktion auf Tryptophan fällt mit ihm negativ aus, dagegen gibt es eine Millonsche und eine Xanthoproteinreaktion Eine seiner Eigentümlichkeiten ist, daß es bei der Spaltung keine Asparaginsäure und nur wenig Glutaminsäure liefert

Für die Hornsubstanzen[1]), also die verhornten oberen Schichten der Epidermis, die Haare, Nägel, Hufe, Hörner, das Schildplatt usw., sind die Keratine[2]) charakteristisch. Es sind dies Albuminoide, die durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen verdünnte Säuren und Alkalien, sowie gegen verdauende Fermente ausgezeichnet sind, neben einer intensiven Millonschen und Xanthoproteinreaktion eine äußerst starke Schwefelbleireaktion geben und dementsprechend bei der Hydrolyse eine reichliche Zystinausbeute liefern. Keratine.

Der Kieselsäuregehalt der Haare und Federn steht offenbar mit der mechanischen Funktion derselben im Zusammenhange. DRECHSEL hat kleinen Mengen einer organischen Siliziumverbindung, die er durch Alkoholäther aus Federn extrahiert hatte, eine besondere physiologische Bedeutung für die Wachstumsvorgänge beigelegt. Nach neueren Untersuchungen[3]) handelt es sich um Kieselsäureester eines oder mehrerer hochmolekularer Alkohole, deren Ursprung wahrscheinlich einfach in dem Bürzeldrüsensekrete zu suchen ist, mit dem die Vögel ihre Federn einfetten: Fett vermag kleine Mengen sehr fein verteilter Kieselsäure in Lösung zu halten, bzw. kann bei Filtration der Fettlösungen von dem feinsten kieselsäurehaltigen Staube etwas durchpassieren und dann bei der Kristallisation mechanisch mitgerissen werden.

Die in den Schuppen vieler Knochenfische enthaltenen irisierenden Kristallplättchen bestehen nach BETHES[4]) Untersuchungen aus Guanin.

Der hohe Zystingehalt der Keratinsubstanzen hatte den Stoffwechselphysiologen N ZUNTZ[5]) auf den Einfall gebracht, das Haarwachstum von Menschen und Tieren könnte vielleicht durch künstliche Zufuhr abgebauter Hornsubstanz gesteigert werden. Die Hornsubstanz wurde durch ein Aufschließungsverfahren unter Schonung

---

[1]) **Literatur über Tegumentgebilde der Wirbeltiere:** H. ARON, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 2, II, S. 219—228. — H. ARON und R GRALKA, ebenda, neue Aufl. 1925, Bd. 4, S. 261—269.

[2]) **Literatur über Keratine:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl, 1911, S 252—258.

[3]) K. CERNY (Med.-chem. Inst czech. Univ Prag), Zeitschr. f. physiol. Chem 1909, Bd. 62, S. 296.

[4]) A. BETHE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1895, Bd. 20, S. 472.

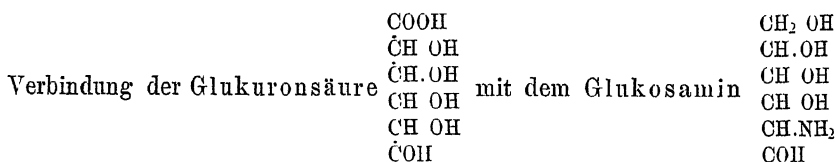
[5]) N. ZUNTZ, Landwirtschaftliche Presse 1919.

des Zystins in eine verdauliche Form übergeführt, der fleischextraktähnliche Geschmack durch Zusätze verdeckt und das Präparat schließlich in Form von Kuchen gebracht, die z B von Schafen gerne gefressen wurden (›Agsolan‹, Scheidemandel A. G.). Derartige Fütterung soll nun angeblich bei Schafen den Durchmesser der Haare um ein Drittel vergrößern Auch glaubte ZUNTZ in Selbstversuchen fast eine Verdoppelung des Anwuchses von Bart und Haaren erzielt zu haben. Das klang vielversprechend! H FRIEDENTHAL[1]) erkannte die Wirkung der stomachalen Zufuhr des Präparates (»Humagsolan«) auf das Haarwachstum an, befürchtete sogar eine Hypertrichosis, also ein allzuviel des Guten an unerwünschten Körperstellen, sowie etwaige Schädigung des Organismus durch die vermehrte Zystinzufuhr Einige klinische Versuche sind negativ ausgefallen und seitdem hat man wenig mehr von der Sache gehört

Schon seit dem Altertume sind Sulfide der Erdalkalien als Enthaarungsmittel benutzt worden Die Lösung der Hornsubstanzen durch Schwefelalkalien wird durch einen Quellungsvorgang eingeleitet, der durch Sulfhydrationen bewirkt wird Derartige Ionen wirken stärker quellungsfördernd als Hydroxylionen[2])

Knorpel. Das Knorpelgewebe[3]) ist im Wirbeltierreiche sehr verbreitet Bei den Knorpelfischen besteht das Skelett nur aus Knorpel. Beim ausgewachsenen Säugetiere wird das Knorpelgewebe zum großen Teile durch Knochengewebe verdrängt. Je junger ein Knochen, desto breiter sind die noch darin vorhandenen Knorpelzonen.

Nach C. TH. MORNERS Untersuchungen enthält der Knorpel (neben leimgebender Substanz, einem Albuminoid und »Chondromukoid«) als wichtigsten und charakteristischen Bestandteil die Chrondroitinschwefelsäure Dieselbe findet sich in allen knorpeligen Teilen des Körpers (auch in den Gefäßwänden) sowie auch in pathologischen Knorpelbildungen, während sie in allen anderen normalen Geweben angeblich vermißt wird. Die grundlegenden Forschungen OSWALD SCHMIEDEBERG haben gelehrt, daß das nicht reduzierende Chondroitin, welches mit der Schwefelsäure zu einer Ätherschwefelsäure verbunden ist, beim Kochen mit verdünnter Mineralsäure unter Abspaltung von Essigsäure in eine gummiähnliche, wasserlösliche, stark reduzierende einbasische Säure, das Chondrosin übergeht. SCHMIEDEBERG war der Meinung, daß das Chrondosin als eine

$$\text{Verbindung der Glukuronsäure}\;\begin{array}{l}COOH\\ \dot{C}H\,OH\\ \dot{C}H.OH\\ CH\,OH\\ CH\,OH\\ \dot{C}OH\end{array}\;\text{mit dem Glukosamin}\;\begin{array}{l}CH_2\,OH\\ CH.OH\\ CH\,OH\\ CH\,OH\\ CH.NH_2\\ COH\end{array}$$

aufzufassen sei.

Wichtige Fortschritte haben die schönen Arbeiten P. A. LEVENES aus dem New-Yorker Rockefellerinstitut erbracht. Der Chondroitinschwefelsäure wird nachstehende Formel zugeschrieben[4]):

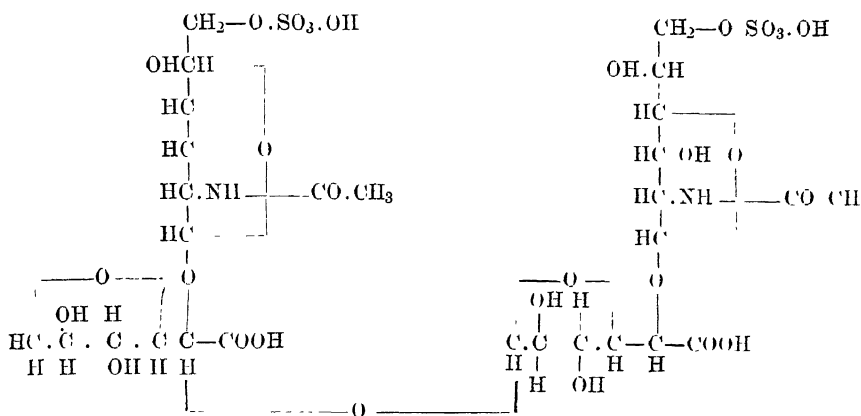
---

[1]) H. FRIEDENTHAL, Darmatol Wochenschr. 1921, Bd. 73.

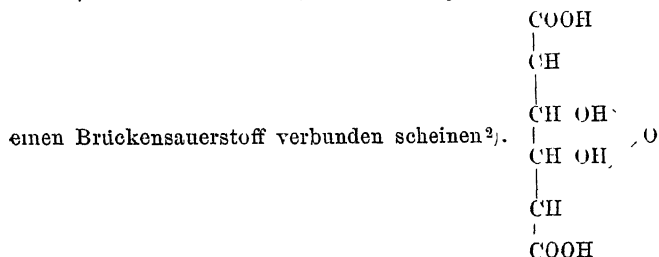
[2]) P. PULEWKA, (Pharm. Inst. Königsberg), Zeitschr f. physiol. Chem. 1925, Bd. 146, S. 130.

[3]) **Literatur über die Chemie des Knorpels:** H. ARON und R. GRALKA, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 256—261. — W. BIEDERMANN, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. 3, I, S. 1049ff — W. STIX (Halle), Abderhaldens Arbeitsmeth. I, 1925, Teil 6, S. 787—793. — K. LINHARDT, Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 1, S. 552.

[4]) P. A. LEVENE and LA FORGE, Journ. of biolog. Chem. 1913, Vol 15, p. 69, 153; 1914, Vol. 18, p. 123, 1915, Vol. 20.

```
            CH2—O.SO3.OH                              CH2—O SO3.OH
            |                                         |
          OHCH    --                               OH.CH
            |       |                                 |
            HC      |                                 HC ———
            |       |                                 |     |
            HC      O                                 HC OH O
            |       |                                 |     |
            HC.NH———|———CO.CH3                        HC.NH —|——CO CH
            |       |                                 |     |
            HC  - --                                  HC
            |                                         |
   ———O———  O                                ———O—    O
            |                               OH H      |
    OH  H   |                               |  |  |   |
 HC.C . C . C C—COOH                      C.C  C.C—C—COOH
  H H  OH H H                              H |  | H  H
            |                                 | H  OH
            |__ ----———O ——————————————————————|
```

Zur Darstellung der Chondroitinschwefelsäure pflegt man die knorpelige Nasenscheidewand des Rindes als Ausgangsmaterial zu benutzen. Diese wird 2 Tage lang bei Zimmertemperatur mit 2%iger Kalilauge extrahiert. Man erhält so ein trübes Filtrat, das mit Essigsäure angesäuert und mit Baryumkarbonat eingedampft wird. Nach Abtrennung des letzteren gelangt man durch Eintropfen in Eisessig zum chondroitinschwefelsauren Kalium. Dieses wird in Wasser gelöst und mit Bleiazetat gefällt. Nach Zerlegung des Bleisalzes mit H_2S wird die Säure als Barytsalz mit Alkohol niedergeschlagen[1].

Beim Kochen mit Salzsäure wird aus der Chondroitinschwefelsäure Schwefelsäure einerseits, Essigsäure andererseits abgespalten und man gelangt zum Chondrosin. Wird Chondrosin mit Natriumamalgam reduziert, so gelangt man zur Glukaronsäure. Durch weitgehende Hydrolyse des Chondrosins erhält man das dem Glukosamin isomere Chondrosamin. Chondrosin wird durch Einwirkung von salpetriger Säure desaminiert, darauf folgende Hydrolyse führt auf dem Wege einer nicht durchsichtigen Umsetzung zur Lävulinsäure $CH_3.CO.CH_2.CH_2.COOH$. Das Chondrosamin gibt bei Oxydation mit Salpetersäure eine neue Dikarbonsäure die Chondrosinsäure, in der die beiden, den Karboxylen benachbarten Kohlenstoffatome durch einen Brückensauerstoff verbunden scheinen[2].

```
COOH
|
CH
|
CH OH
|      > O
CH OH
|
CH
|
COOH
```

In welcher Form die Chondroitinschwefelsäure im Knorpel enthalten ist, wissen wir nicht. Da Alkalisalze derselben in Eiweißlösungen Niederschläge hervorrufen, wird man hier auf ziemlich komplizierte physikalisch-chemische Bindungsverhältnisse gefaßt sein müssen.

---

1) Eine der Chondroitinschwefelsäure ähnliche Mukoitinschwefelsäure kann aus dem Nabelstrange, dem Glaskörper und der Kornea gewonnen werden. Nach P. A. Levene (Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 65, p. 683) enthalten Mukoproteine der Schnecken Mukoitinschwefelsäure, welche sich aus Schwefelsäure und Mukosin zusammensetzt. Letzteres scheint aus Chitosamin und Glukuronsäure ? zu bestehen.

2) Ohne Rücksicht auf den sterischen Aufbau geschrieben!

Amyloid

In naher Beziehung zur Frage der chemischen Konstitution der Knorpelsubstanz steht diejenige des Amyloids[1]). Als »Amyloid« hat bekanntlich VIRCHOW eine unter pathologischen Verhältnissen (im Anschlusse an protrahierte Eiterungen, an Tuberkulose, Syphilis u. dgl.) in verschiedenen Organen erfolgende Anhäufung einer eigentümlichen Eiweißsubstanz in Form konzentrisch geschichteter Körnchen bezeichnet. Auch bei Pferden, die zum Zwecke der Antitoxingewinnung jahrelang mit Diphtherietoxin und mit Aderlässen behandelt worden waren, entwickelt sich eine amyloide Entartung innerer Organe[2]). Das Amyloid ist durch charakteristische Farbenreaktionen ausgezeichnet; so nimmt es mit Jodlösung eine braune, mit Methylviolett eine rosenrote Färbung an. Nach ODDI und KRAWKOWS[3]) Untersuchungen sollte nun das Amyloid eine esterartige Verbindung zwischen Eiweiß und Chondroitinschwefelsäure sein. Im direkten Widerspruche zu dieser Angabe steht jedoch die Tatsache, daß OLAF HANSSEN[4]) im Laboratorium HOFMEISTERS mechanisch isoliertes Amyloid (es handelte sich um die aus »Sagomilz« ausgelösten speckigen Körnchen) frei von Chondroitinschwefelsäure gefunden hat. Da sich jedoch andererseits beim Vergleiche normaler und amyloid entarteter Organe in letzteren eine deutliche Vermehrung in bezug auf gepaarte Schwefelsäure ergab, erscheint es keineswegs ausgeschlossen, daß die Amyloidablagerung dennoch in irgendwelcher Beziehung zu der Chondroitinschwefelsäure steht und es hat zum mindesten den Anschein, als ob dieselben pathologischen Prozesse, die zur amyloiden Entartung führen, zugleich eine Vermehrung von Chondroitinschwefelsäure zur Folge haben könnten.

Der Umstand, daß sich lokale Amyloidablagerungen zuweilen (am Larynx, an der Nase, in den Bronchien) in der Nachbarschaft von Knorpeln finden, hatte den Gedanken nahe gelegt, daß es sich um eine Überproduktion von Chondroitinschwefelsäure handelt, welche eine zirkumskripte Eiweißfällung bewirkt. Durch den vorerwähnten Befund HANSSENS ist aber allen derartigen Überlegungen einstweilen jede solide Basis entzogen worden. Auch über die Natur des dem Amyloid zugrunde liegenden Proteins sind wir nicht orientiert, die Angabe NEUBERGS[5]), dasselbe sei sehr reich an basischen Komplexen und etwa den Histonen vergleichbar, steht mit Untersuchungen aus dem Laboratorium KOSSELS[6]) nicht im Einklange. Immerhin hat EPPINGER[7]) im Amyloid, das er in tumorartiger Anhäufung in der Leber gefunden hatte, ziemlich viel Arginin N (14%) neben Lysin (4%) und viel Tyrosin (12%) angetroffen. Histidin und Zystin wurden vermißt. Man kann einstweilen nicht einmal sicher sagen, inwieweit die für das Amyloid charakteristischen Eigenschaften in die chemische und wie weit sie in die physikalische Sphäre hineingehören. So fand z. B. M. B. SCHMIDT[8]), daß in den lebenden Tierkörper implantierte Stücke amyloiden Gewebes ihre Jodreaktion einbüßten, die Methylviolettreaktion dagegen beibehielten. Wichtig ist die Feststellung des letztgenannten Autors, daß das Amyloid nicht etwa durch Umwandlung des Zellprotoplasmas entsteht, sondern allem Anscheine nach aus einer flüssigen, die Gewebs- und Lymphspalten infiltrierenden Vorstufe, deren Gerinnung oder Fällung an Ort und Stelle möglicherweise durch einen enzymatischen Vorgang bedingt sein könnte.

---

1) **Literatur über Amyloid:** H. G. WELLS, Chemical Pathology, 5. Edition 1925, p. 469—475. — F. SAMUELI, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 327.

2) P. A. LEWIS (Harvard Medical School), Journ. of med. Research Vol. 15, p. 449.

3) A. P. KRAWKOW (Laboratorium von Schmiedeberg), Arch. f. exper. Pathol. 1898, Vol. 40, p. 195, vgl. auch ODDI, ebenda, 1893, Bd. 33, S. 376.

4) O. HANSSEN (Physiol. chem. Inst. Straßburg), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 13, S. 185.

5) C. NEUBERG, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. 1904, S. 19 (Ergänzungsheft z. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 15).

6) M. MAYEDA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 58, S. 469.

7) H. EPPINGER, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 107.

8) M. B. SCHMIDT, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. 1904, S. 2 (Ergänzungsheft z. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 15).

Gerüst und Tegumentsubstanz der Wirbellosen.

Der außerordentlich großen Formenfülle, der wir begegnen, wenn wir die äußere Gestaltung der Tegumentgebilde im Bereiche der verschiedenen Tierkreise durchmustern, entspricht eine kaum geringere Vielgestaltigkeit, wenn wir das Substrat derselben mit den Augen des Chemikers betrachten. Der Versuch, durch vergleichend-physiologische Beobachtung einen tieferen Einblick in die Gesetzmäßigkeiten organischer Geschehnisse zu gewinnen, muß, wie ich glaube, jedem richtigen Naturforscher reizvoll erscheinen. Wenn ich hier darauf verzichte, mich mit der vergleichenden Chemie der Tegumentgebilde eingehender zu befassen und mich mit einem kurzen Überblicke der wichtigsten Ergebnisse begnügen zu dürfen glaube, so geschieht es, weil eingehendere Erörterungen des Gegenstandes den Rahmen dieser Vorlesungen überschreiten würden und weil ich die gleiche Materie überdies an anderer Stelle ausführlich behandelt habe[1]).

Gerüstsubstanzen der niedersten Tierformen. Spongin. Gorgonin.

Beginnen wir unsere Betrachtung bei den niederen Tierformen, so begegnen wir bei den Spongien (bei denen eine Trennung von Gerüst- und Tegumentsubstanzen keinen Sinn hätte) Substraten vom Typus der Albuminoide. Erst die neueren Fortschritte der Eiweißchemie, welche eine quantitative Schätzung der Menge der einzelnen Eiweißspaltungsprodukte ermöglicht haben, konnten eine weitgehende Differenzierung innerhalb der scheinbar so einförmigen, in Wirklichkeit aber so unendlich mannigfaltigen Welt der Albuminoide herbeiführen So sehen wir denn z. B. im Spongin die Komplexe des Tyrosins und Phenylalanins in den Hintergrund treten, während der hohe Gehalt an Glutaminsäure, Prolin und Glykokoll auffällt[2]). Die schwere Angreifbarkeit derartiger Gerüstsubstanzen konnte damit unmittelbar zusammenhängen, insofern sich in einem der Wirkung des Trypsins gegenüber besonders widerstandsfähigen Bruchstücke des Eiweißmoleküles nach den Untersuchungen von EMIL FISCHER und ABDERHALDEN reichliche Mengen von Prolin und Glykokoll gefunden haben. Bei manchen durch ihren Jodgehalt ausgezeichneten Spongien sehen wir, wie ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe, das Tyrosin durch Dijodtyrosin ersetzt[3]). Ähnliche Verhältnisse scheinen in bezug auf die Stütz- und Tegumentsubstanzen der Cölenteraten vorzuliegen, die auch durchwegs den Charakter von Albuminoiden tragen und unter Umständen (wie es bei manchen Korallen, den Gorgoniden, der Fall ist), stark jodhaltig sind; auch hier hat sich die jodtragende Komponente als mit dem Dijodtyrosin identisch erwiesen[4]).

Verschleimung d. Holothurienhaut

Die Echinodermen oder Stachelhäuter verdanken ihren Namen den Kalkgebilden, welche, oft zu Stacheln ausgestaltet, ihren Körper panzern. Das Substrat, in das diese Kalkkörper eingebettet sind, trägt auch hier den Charakter von Albuminoiden. Die Tegumente mancher Echinodermen, und zwar diejenigen der Seewalzen sind durch eine in der Tierreihe einzig dastehende Eigentümlichkeit ausgezeichnet. dieselben verwandeln sich nämlich an der Luft mit der größten Leichtigkeit in einen formlosen Schleim.

---

[1]) O. v. FÜRTH, Vergl. chem. Physiol d niederen Tiere, Jena 1903, S 441—490; vgl. auch H. ARON, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 2, II, S. 219—228. — F. N. SCHULZ, ebenda S. 229—243.

[2]) E. ABDERHALDEN und E. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 48, S 49.

[3]) H. L. WHEELER and L. B. MENDEL, Journ. of biol Chem. 1909, Vol. 7, S. I.

[4]) M. HENZE, Zeitschr f. physiol. Chem. 1907, Bd. 51, S. 64. — C. TH. MÖRNER 1907, Bd. 51, S. 33; 1908, Bd. 55, S. 77. — H L. WHEELER and G. S. JAMESON, Amer. Chem. Journ. Vol. 34, p 365, zit. n Biochem. Zentralbl. 1905/06, Bd 4, S. 251.

Dieser Verschleimungsvorgang kann unter Umständen momentan hervorgerufen werden, wenn man ein abgeschnittenes Hautstück mit der Nadelspitze stichelt oder auf einem Reibeisen verreibt. Die Natur dieses Vorganges, der nicht fermentativer Natur zu sein scheint und allem Anscheine nach mit einer Verschiebung des Wassers innerhalb der einzelnen Formelemente zusammenhängt, ist noch nicht aufgeklärt. In chemischer Hinsicht sollen die Holothurientegumente, die in Ostasien als Nahrungsmittel unter dem Namen »Trepang« eine große Rolle spielen, durch ihren Gehalt an einer gepaarten Schwefelsäure, und zwar einer Chondroitinschwefelsäure (ähnlich derjenigen, welche sich im Knorpel findet) ausgezeichnet sein.

Sehr eigenartige, wenn auch nur höchst mangelhaft studierte Verhältnisse bieten die Tegumentgebilde mancher Würmer dar. So sind z. B. Hüllen eines Röhrenwurmes, Onuphis tubicola, von OSWALD SCHMIEDEBERG[1]) zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden. Dieser Ringelwurm lebt in kleinen, an beiden Seiten offenen Hornröhrchen, die kleinen Federkielen zum Verwechseln ähnlich sehen und die als ein erhärtetes Produkt der Oberhaut angesehen werden. Bei Behandlung des »Onuphins« (dem die Formel $C_{24}H_{43}NO_{18}$ zugeschrieben worden ist) mit überhitztem Wasserdampfe hat SCHMIEDEBERG ein stickstofffreies, dextrin- oder glykogenartiges Kohlehydrat daraus erhalten und er vermutet die Synthese des ersteren aus einem Kohlehydrate und einer stickstoffhaltigen Komponente, etwa einer Aminosäure. Das als Alkaliphosphatverbindung abgesonderte Onuphin soll bei der Berührung mit Meerwasser aus diesem Calcium und Magnesium unter Substitution seines Alkalis aufnehmen und dabei unter Hydratbildung zementartig erstarren. Die Hüllen von Spirographis Spalanzanii, jenem schönen Röhrenwurme, dessen Kiemen, einer Palmkrone gleich, aus einem schlanken, am Meeresgrunde wurzelnden Rohre hervorragen, sollen nach SCHMIEDEBERG[2]) aus einem albuminoiden und einem onuphinartigen Bestandteile zusammengesetzt sein. In bezug auf die Echinokokkenhüllen[3]) ist es nicht zweifelhaft, daß jedenfalls die Hauptmenge derselben durch Hydrolyse in eine reduzierende, zuckerartige Verbindung überführbar ist.

Kohlehydratartige Hüllsubstanzen der Würmer.

Konchiolin.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit dem großen Kreise der Mollusken zu, so begegnen wir als Tegumentsubstanzen wieder Albuminoiden, die man in diesem Falle unter dem wenig charakteristischen Sammelbegriffe »Konchiolin« zusammenzufassen pflegt.

Das Konchiolin ist eine im Wasser unlösliche, ziemlich widerstandsfähige Eiweißsubstanz, die zwar von kochenden Mineralsäuren, nicht aber von heißer konzentrierter Essigsäure angegriffen wird. Auch die Grundlage der Perlen ist Konchiolin. Es sei dies ausdrücklich erwähnt, weil die bekannte Anekdote, derzufolge Antonius eine große Perle von unschätzbarem Werte in Essig gelößt und auf das Wohl der schönen Kleopatra getrunken haben soll, in biochemischer Hinsicht irreführend ist.

Wir wenden unsere Aufmerksamkeit nunmehr der wichtigsten kohlehydratartigen Stützsubstanz der Wirbellosen, dem Chitin zu.

Chitin.

Auf diese Substanz möchte ich nun etwas genauer eingehen, weil uns die Forschungsarbeit des letzten Dezenniums einigen Einblick in die

[1]) O. SCHMIEDEBERG, Mitteil. a. d. zoolog Station zu Neapel 1882, Bd. 3, S. 373
[2]) l. c.
[3]) A. LÜTKE, Virchows Arch 1860, Bd. 19, S. 189.

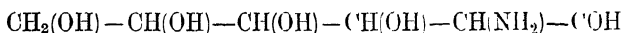
Struktur dieser Verbindung gewährt hat und weil die dabei gewonnenen Resultate ein allgemeineres chemisches und physiologisches Interesse bieten.

Das Chitin[1]) ist bekanntlich vor allem als Gerüstsubstanz der Arthropoden von Wichtigkeit; so bestehen die Epidermoidalgebilde der Insekten und die Panzer der Krustazeen ihrer organischen Grundlage nach aus Chitin; doch auch außerhalb des Arthropodenkreises findet sich das Chitin weit verbreitet[2]). So begegnen wir demselben, wie gesagt, in den Schulpen der Cephalopoden, es findet sich auch bei manchen Branchiopoden, Bryozoen und Würmern; auch das sogenannte Segel der Velella spirans (jenes bekannten zierlichen, auf der Meeresoberfläche flottierenden Schwimmpolypen) besteht aus Chitin.

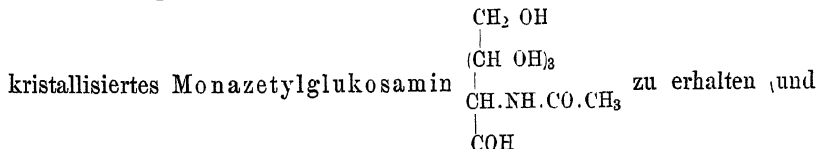
Ältere Untersuchungen.

Das Chitin ist eine außerordentlich resistente und schwer lösliche Substanz es kann tagelang mit konzentriertester Alkalilauge gekocht werden, ohne sich zu verändern. So günstig nun diese Schwerlöslichkeit des Chitins für seine Reindarstellung war, so ungünstig war dieselbe andererseits für seine weitere chemische Erforschung. Es war daher ein wichtiger Fortschritt, als man gelernt hatte, das Chitin durch die Kalischmelze gewissermaßen aufzuschließen, wird dasselbe nämlich kurze Zeit mit Ätzkali geschmolzen, so geht es, ohne seine äußere Struktur wesentlich zu verändern, in eine in schwachen Säuren leicht lösliche und aus der Lösung durch Neutralisation fällbare Substanz, das Chitosan, über.

Nachdem LEDDERHOSE in WÖHLERS Laboratorium das Auftreten eines amidierten Zuckers, des Glukosamins

$$CH_2(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(NH_2)-COH$$

bei der hydrolytischen Spaltung des Chitins mit konzentrierter Salzsäure entdeckt hatte, stellte ARAKI[3]) unter HOPPE-SEYLERS Leitung fest, daß die Umwandlung des schwerlöslichen Chitins in das in verdünnten Säuren leicht lösliche Chitosan bei der Kalischmelze, ebenso wie auch die weitere hydrolytische Spaltung dieses letzteren durch die Einwirkung siedender Salzsäure sich unter Abspaltung von Essigsäure vollzieht.

Die Vorstellung, daß azetylierte Glukosaminkomplexe dem Aufbaue des Chitins zugrunde liegen, fand in dem Umstande eine wichtige Stütze, daß es SIGMUND FRÄNKEL[4]) und seinen Mitarbeitern gelungen war, durch vorsichtige Spaltung von Chitin mit 70% Schwefelsäure in der Kälte kristallisiertes Monazetylglukosamin

$$\begin{array}{l} CH_2\,OH \\ | \\ (CH\,OH)_3 \\ | \\ CH.NH.CO.CH_3 \\ | \\ COH \end{array}$$

zu erhalten (und zwar neben einer amorphen Substanz, die als Monazetyldiglukosamin aufgefaßt wurde). FRÄNKEL und OFFER gelangten zu der Schlußfolgerung,

[1]) **Literatur über Chitin:** O. v. FÜRTH, Vergl. chem Physiol d. niederen Tiere, Jena 1903, S 471—486. — G. ZEMPLÉN, Biochem Handlexikon 1911, Bd. 2, S 527—536 — Abderhaldens Arbeitsmeth 1912, Bd 6, S. 71—76

[2]) Vgl D. H. WESTER, Arch d. Pharm. Bd. 247, S. 282, zit. n. Biochem Zentralbl 1909, Bd. 9, Nr 165.

[3]) ARAKI, Zeitschr f physiol Chem. 1895, Bd 20, S. 498.

[4]) S FRÄNKEL und A. KELLY, Sitzungsber. d. Wiener Akad, Math.-naturw Kl., Dez. 1901, Bd. 110, Abt. IIb. — Th. R OFFER, Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 7, S. 117

daß das Chitin als ein polymeres Azetylglykosamin aufzufassen sei, dessen Analogie zu anderen hochmolekularen Kohlehydraten (wie z. B. zur Stärke und zum Glykogen) sich auch in seiner Jodreaktion kundgibt.

Nitrochitine

Interessanterweise ergibt sich eine weitere Analogie des Chitins zu hochmolekularen Kohlehydraten aus den Produkten, die bei Einwirkung stärkster rauchender Salpetersäure auf Chitin in der Kälte entstehen. Es treten dabei, wie ich gemeinsam mit EMIL SCHOLL[1]) gefunden habe, Salpetersäureester auf, die teilweise in Äther, Benzol u. dgl. leicht löslich sind und Analogien mit den Nitrozellulosen zeigen: Sie verpuffen mit großer Heftigkeit unter Feuererscheinung und spalten den in den Nitrogruppen enthaltenen Anteil ihres Stickstoffes beim Schütteln der schwefelsauren Lösung mit Quecksiber, sowie beim Zusatz von Ferrosulfat in Form von Stickoxyd ab.

Kristallinische Chitosansalze.

Den Abbauversuchen, von denen bisher die Rede war, haftete insofern ein Moment der Unsicherheit an, als sich dieselben auf amorphes Ausgangsmaterial bezogen hatten. Diese Unsicherheit wurde nun aber durch den Umstand beseitigt, daß es mir vor einer Reihe von Jahren gemeinsam mit RUSSO[2]) gelungen ist, kristallisierte Chitosansalze darzustellen. Wird gereinigtes Chitosan in verdünnter Salzsäure gelöst und konzentrierte Salzsäure hinzugefügt, so scheidet sich das schwerlösliche Chitosanchlorhydrat zunächst amorph ab. Als ich dasselbe durch Erwärmen in der konzentrierten Säure in Lösung gebracht hatte und nun ganz langsam erkalten ließ, fiel zu meiner freudigen Überraschung das Salz in Form mikroskopischer Kristalle aus, die sich unzersetzt beliebig oft umkristallisieren ließen. Merkwürdigerweise hatte HOPPE-SEYLER diese Kristalle schon einmal in Händen gehabt, sie aber später irrtümlich für Glukosaminchlorhydrat gehalten.

Die Form derselben ist außerordentlich charakteristisch. Mir sind in der Welt keinerlei Gebilde bekannt, die mit denselben einigermaßen übereinstimmen. Stellen Sie sich vor, daß auf die beiden Flächen einer quadratischen Grundplatte je vier halbe der Länge nach geteilte Eier derart aufgesetzt sind, daß jedem Quadranten ein halbes Ei entspricht. Da die Eihälften in der Mitte nicht ganz zusammenstoßen, bleibt im Zentrum des Gebildes eine tiefe Delle. Betrachtet man dasselbe nun von oben, so bekommt man zunächst den Eindruck, es handle sich um eine tetragonale Pyramide. Bei aufmerksamerer Beobachtung und wechselnder Einstellung des Mikroskops bemerkt man aber, daß die vier vermeintlichen Pyramidenkanten nicht zu einer Spitze zusammenlaufen, daß sich vielmehr in der Mitte eine tiefe Einsenkung befindet. Bei der Betrachtung von der Seite her präsentieren sich die Gebilde als Biskuit- oder Hantelformen Gelegentlich beobachtete ich nun, daß sich diese merkwürdigen Formen in ein Haufwerk winziger, äußerst feiner, leicht gekrümmter Nadeln auflösen, die in ihrem Aussehen an Kommabazillen erinnern. Offenbar sind es eben diese gekrümmten Nädelchen, welche durch eine ganz besondere Art der Aneinanderlagerung die so charakteristischen Gebilde aufbauen.

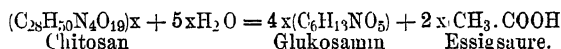
Die Bindung der Säure in dem Chlorhydrate und in dem ganz analogen Bromhydrate erwies sich als so locker, daß ein Teil derselben bereits beim Trocknen im Vakuum abgegeben wurde. Dagegen gelang es einem meiner Schüler, EMIL LENK[3]),

---

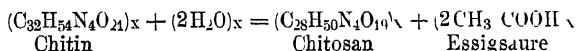
[1]) O. v. FÜRTH und E. SCHOLL, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 188.
[2]) O. v. FÜRTH und M. RUSSO, Hofmeisters Beitr. (1906, Bd. 8, S. 163.
[3]) E. LENK, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 47.

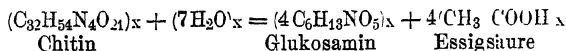
als er die flüchtigen Mineralsäuren durch Schwefelsäure ersetzte, ein stabiles, unzersetzliches kristallinisches Chitosansalz in guter Ausbeute darzustellen und so eine feste Grundlage für die Konstitutionsermittlung des Chitins zu gewinnen.

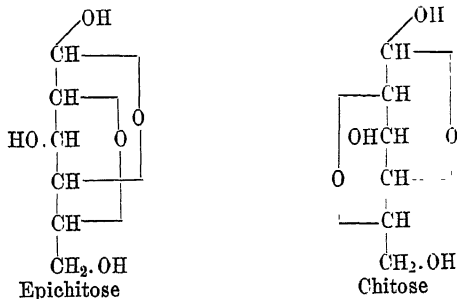
Die Untersuchungen LENKS ergaben nun, daß das Chitosan, in Übereinstimmung mit den von ARAKI und von FRANKEL fur die Konstitution des Chitins entwickelten Vorstellungen, tatsächlich als ein polymeres Monoazetyldiglukosamin anzusehen ist. Für die Molekulargröße des Chitosans fehlt es vorderhand an festen Anhaltspunkten, da das Chitosansulfat nur in verdünnten Säuren, nicht aber in einer der fur eine Molekulargewichtsbestimmung geeigneten Flussigkeiten loslich ist. Aus dem Schwefelsäurebindungsvermögen des Chitosans (— je vier Stickstoffatomen entsprechend werden drei Moleküle Schwefelsäure aufgenommen—) ergibt sich jedoch, daß mindestens zwei Monazetyldiglukosaminkomplexe in einem Chitosanmoleküle verbunden sein müssen. Die Zusammensetzung des Chitosans ist durch den Ausdruck $(C_{28}H_{50}N_4O_{19})x$ gegeben, und seine hydrolytische Spaltung in Glukosamin und Essigsäure vollzieht sich glatt nach der Gleichung

$$\underset{\text{Chitosan}}{(C_{28}H_{50}N_4O_{19})x} + 5xH_2O = 4x\underset{\text{Glukosamin}}{(C_6H_{13}NO_5)} + 2x\underset{\text{Essigsaure.}}{CH_3.COOH}$$

Weitere in meinem Laboratorium ausgefuhrte Untersuchungen[1]) haben dargetan, daß der Übergang von Chitin in Chitosan sich unter Absprengung der Halfte der darin vorhandenen Essigsaurekomplexe vollzieht·

Aufbau des Chitins

$$\underset{\text{Chitin}}{(C_{32}H_{54}N_4O_{21})x} + (2H_2O)x = \underset{\text{Chitosan}}{(C_{28}H_{50}N_4O_{19})x} + \underset{\text{Essigsaure}}{(2CH_3.COOH)x}$$

Der direkte hydrolytische Abbau des Chitins zu Glukosamin und Essigsäure vollzieht sich nach der Gleichung·

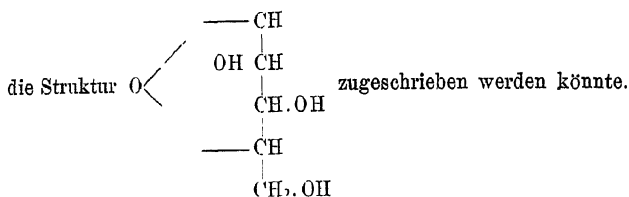
$$\underset{\text{Chitin}}{(C_{32}H_{54}N_4O_{21})x} + (7H_2O)x = \underset{\text{Glukosamin}}{(4C_6H_{13}NO_5)x} + \underset{\text{Essigsäure}}{(4CH_3.COOH)x}$$

Es ergibt sich nun weiterhin die Frage, welche Struktur der Zuckerart zugrunde liegt, deren aminiertes Derivat als Glukosamin (Chitosamin, bei der Hydrolyse zum Vorschein kommt LEVENE[2]) stellt der durch Einwirkung salpetriger Säure auf den Chitinzucker erhaltenen N-freien Chitose die »Epichitose« gegenüber

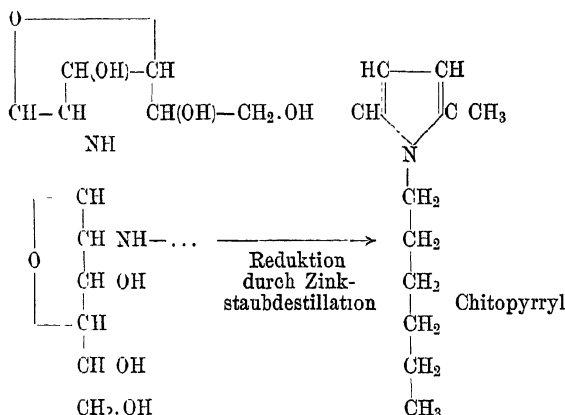
Epichitose Chitose

Bei einer in meinem Laboratorium[3]) ausgeführten Untersuchung wurde ein durch Einwirkung von salpetriger Säure auf reine Chitosanlösung erhaltener »Chitosesirup mit Salpetersäure oxydiert. Aus dem Reaktionsgemenge gelang es eine Monokarbon-

---

[1]) H BRACH, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 38.
[2]) P A. LEVENE, Biochem. Zeitschr 1921, Bd 124
[3]) W. ARMBRECHT, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 95.

säure als Zinchoninverbindung zu isolieren, der (gemäß obiger Chitoseformel, etwa

```
                     COOH
                     
                ——— CH
              /     |
             /  OH  CH
die Struktur O<     |        zugeschrieben werden könnte.
             \      CH.OH
                    |
                ——— CH
                    |
                    CH₂.OH
```

Es fragt sich nun weiter, ob wir uns irgendeine Vorstellung darüber bilden können, in welcher Art die Glukosaminkomplexe im Chitin verkettet sind. KARRER[1]) hat durch Zinkstaubdestillation aus Chitin ein öliges Produkt, das »Chitopyrryol«, erhalten, das er als Methyl-n-Hexylpyrrol ansieht Er leitet daraus die Annahme ab, daß die Glyksaminkomplexe im Chitin nach folgendem Schema an den Stickstoffen miteinander verkettet sein:

```
O———————————┐
|           |
|   CH(OH)—CH                            HC———CH
|     |     |                            ||    ||
CH—CH       CH(OH)—CH₂.OH                CH    C CH₃
    NH                                     \  /
                                            N
                                            |
 ┌- CH                                      CH₂
 |  |                                       |
 |  CH NH—...  ——————————————>              CH₂
 O  |              Reduktion                |
 |  CH OH          durch Zink-              CH₂
 |  |              staubdestillation        |        Chitopyrryl
 └--CH                                      CH₂
    |                                       |
    CH OH                                   CH₂
                                            |
    CH₂.OH                                  CH₃
```

Die gut begründete Annahme, daß die Stickstoffatome im Chitin azetyliert sind, würde mit der obigen Vorstellung wohl nicht unvereinbar sein; man müßte sich eben nur in obiger Formel die ... NH-Gruppen durch ... N—($COCH_3$)...-Komplexe ersetzt denken, die bei der Zinkstaubdestillation immerhin abgespalten werden könnten.

Mikrochemischer Nachweis von Chitin.

BRUNSWICK[2]) hat im Wiener pflanzenphysiologischen Institute zum Zwecke des mikrochemischen Chitinnachweises die höchst charakteristischen von mir beschriebenen Kristallformen des Chitosans benutzt; die auf Chitin zu untersuchenden Teile von Pflanzen oder Tieren werden in einem zugeschmolzenen Glasröhrchen mit 50%iger Kalilauge etwa 20 Minuten lang im Ölbade auf 160° erhitzt. Dann wird zuerst mit Alkohol, dann mit Wasser die anhaftende Kalilauge ausgewaschen. Ein etwa stecknadelkopfgroßes Stückchen wird mit einigen Tropfen 50%iger Salpetersäure auf dem Objektträger unter dem Deckglase durch vorsichtiges Erwärmen in Lösung gebracht. Man läßt nun durch freies Halten des Objektträgers in der Hand langsam abkühlen. War Chitin vorhanden, so scheiden sich die charakteristischen Sphärokristalle des Chitosans mit ihren Dellen, die Hantelformen und gekrümmten Nädelchen alsbald ab.

---

1) P. KARRER und A. P SMIRNOFF, Helvetica Chimica Acta, 1922, Vol. 5, p. 832. — Chem. Centralbl. 1923, S. 606. — Ber. ges. Physiol Bd. 17, S. 437.

2) H. BRUNSWICK, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 113.

Die Kristalle aus Pflanzen und verschiedenen Tierklassen erscheinen so völlig identisch[1], daß dies wohl als Beweis für die Identität aller Chitine gelten kann. Das aus Pilzen [Lykoperdonarten] erhaltene »Lykoperdin« wäre als ein durch differente Methoden erhaltenes Chitinabbauprodukt zu betrachten.

Tunikatenzellulose

Eine andere, der Kohlehydratreihe angehörige Tegumentsubstanz von allgemeinem chemischen Interesse ist die tierische Zellulose aus den Hüllen der Manteltiere oder Tunikaten. Da die Zellulose von jeher als ein Charakteristikum des Pflanzenreiches galt, hat die in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts fallende Entdeckung, daß die Hüllen der Tunikaten aus Zellulose bestehen, seinerzeit großes Aufsehen erregt. Es war dies mit einer jener Faktoren, welche bei der Beseitigung der starren Grenzmauer, die zwischen Tier- und Pflanzenreich künstlich aufgerichtet worden war, mitgeholfen haben. Die genaueren Kenntnisse der tierischen Zellulose und ihres Abbaues zu Traubenzucker verdanken wir in erster Linie den Arbeiten E. WINTERSTEINS[2]. Neuere Untersuchungen von ABDERHALDEN und ZEMPLÉN[3] lassen keinen Zweifel darüber zu, daß die Tunikatenzellulose mit der Pflanzenzellulose sehr nahe verwandt und möglicherweise sogar identisch ist. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid konnte daraus eine achtfach azetylierte Zellobiose, also ein Doppelzucker, erhalten werden, der einer aus Filtrierpapier dargestellten analogen Verbindung durchaus glich. Es gelang auch, daraus durch Verseifung mit Barytwasser in der Kälte die Zellobiose kristallisiert zu erhalten; dieselbe lieferte ein Osazon, das sich mit jenem aus Pflanzenzellobiose identisch erwiesen hat.

Der Kalkstoffwechsel der Wirbellosen.

Die Kalkablagerung in den Stütz- und Gerüstsubstanzen der Wirbellosen spielt in der Natur eine gewaltige Rolle. Denken Sie nur an die Kalkhüllen der Korallen, die Kalkpanzer der Echinodermen, an die kalkreichen Wohnröhren der tubikolen Würmer, die Gehäuse der Muscheln und Schnecken, die Panzer der Krustazeen, die verkalkten Chitindecken der Insekten, sowie an die Knochen der Wirbeltiere.

Es ist erwiesen, daß die in den Tegumenten niederer Tiere abgelagerten Kalksalze vielfach eine kristallinische Beschaffenheit besitzen.

Kristallisationsvorgänge in den Tegumenten.

Die Meinung, daß die Konchylienschale ein Kristallisationsprodukt sei, ist schon zu Beginn des vorigen Jahrhunderts aufgetaucht. Hinsichtlich der »Spikula« der Kalkschwämme und der Kalkteilchen des Echinodermenskelettes hat v. EBNER die Meinung geäußert, jedes einzelne Spikulum sei ein Kalkspatkristall, der jedoch in seiner morphologischen Gestaltung vom lebenden Organismus beeinflußt wird. Im gleichen Sinne hat HAECKEL von »Biokristallen« gesprochen. WILHELM BIEDERMANN hat beobachtet, daß ein (an sich nicht doppelbrechender) dünner Flächenschliff durch einen Krustazeenpanzer, wenn man ihn in Wasser einlegt, nach einiger Zeit mit zahlreichen, glänzenden prismatischen Kristallen bedeckt erscheint usw. Es fragt sich nur, ob man berechtigt ist, diese, bei Wirbellosen gewonnenen Erkenntnisse durch

---

[1] N. S. PROSKURIAKOW (Moskau), Biochem. Zeitschr. 1926, Bd 167, S. 68.

[2] E. WINTERSTEIN, Ber. d. deutsch chem. Ges. 1893, Bd. 26, S. 362, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1893, Bd. 18, S. 43.

[3] E. ABDERHALDEN und G. ZEMPLÉN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 72, S. 58.

einen Analogieschluß auf die Verkalkungsvorgänge im Wirbeltierkörper zu übertragen. Die Antwort auf diese Frage muß ich Ihnen nun allerdings leider schuldig bleiben.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß eine durch Kohlensäureverlust bedingte Alkaleszenzzunahme, auch bei der Kalkschalenbildung niederer Tiere eine wichtige Rolle spielt. Man hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn bei einer Schnecke durch Abtragung eines Schalenfragmentes ein Teil des Lungensackes freigelegt wird, bereits nach kurzer Zeit im Bereiche des Defektes die Bildung einer zarten Membran beginnt, die aus rhomboidalen Calciumkarbonatkristallen besteht, dieselbe nimmt schnell an Dicke zu und führt bald zu einem Verschlusse des Schalendefektes. Diese Erscheinung ist nun in der Weise gedeutet worden, daß das Blut der Weichtiere durch seinen Gehalt an Kohlensäure befähigt ist, kohlensauren Kalk in gelöster Form zu führen. Wenn nun die Kalksalze im Bereiche eines Schalendefektes mit der Lymphe an die Körperoberfläche gelangen, kristallisiert, nach Maßgabe als die Kohlensäure entweicht, das Karbonat aus[1]). Ich habe seinerzeit den Vorschlag gemacht, die Richtigkeit dieser Annahme in der Weise zu prüfen, daß man einen kleinen Glaszylinder über den Schalendefekt einer Schnecke stülpt, hermetisch an die umgebende Schale ankittet und den so abgeschlossenen Raum mit Kohlensäure füllt. Sobald der Kohlensäuredruck größer wird als der Partiardruck der Kohlensäure im Blute, könnte die letztere nicht mehr abdunsten und die sonst prompt erfolgende Heilung des Schalendefektes müßte nun ausbleiben[2]).

Deckung des Kalkbedarfes.

Daß Tiere mit Kalkschalen ein Bedürfnis nach Kalk besitzen, ist selbstverständlich. Den Seetieren stehen die unbegrenzten Kalkvorräte des Meerwassers zur Verfügung. Anders aber verhält es sich mit den Bewohnern des Süßwassers und des Landes, denen es oft schwer fällt, die erforderlichen Kalkmengen aufzutreiben. So findet man z. B. in Wäldern Schnecken mit angenagten Gehäusen, die von Tieren gleicher Spezies angenagt worden sind. Ist die Kalkgewinnung aus dem Boden allzusehr erschwert, z. B. in Wäldern mit dicker Humusschicht, so verschwinden die Schnecken. Im allgemeinen sind dünne, durchsichtige Molluskenschalen Zeichen eines kalkarmen Mediums, schwere Gehäuse dagegen deuten auf Kalkreichtum. — Bei den Schnecken, welche im Herbste ihre Gehäuse durch Winterdeckel (Epiphragmen) verschließen, birgt die Leber einen großen Kalkvorrat in von glänzenden Körnern erfüllten »Kalkzellen«.

Kreislauf des Kalkes.

Die Löslichkeit der Kalkgehäuse niederer Tiere in kohlensäurehaltigem Seewasser spielt in der Erdgeschichte eine große Rolle. Namentlich in den warmen Gewässern tropischer Meere finden sich ungeheure Mengen von Pteropoden, Heteropoden, Foraminiferen usw., die eine rein pelagische Existenz führen und gewaltige Mengen von Kalk einschließen. Sterben dann diese Lebewesen ab, so sinken sie zu Boden und bedecken den Meeresgrund mit einer dicken kalkreichen Sedimentschicht. Eine der merkwürdigsten, durch die berühmte Tiefseeexpedition des englischen Schiffes »Challenger« zutage geförderten Tatsachen ist nun die, daß diese Kalkanhäufungen am Meeresboden fehlen, sobald man

---

[1]) Moynier de Villepoix, Compt. Rend. 1891, Vol. 113, p. 317; Journ. de l'Anat. et de Physiol. 1892, Vol. 28, p. 627.

[2]) O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere S. 579. Jena 1903.

zu sehr großen Tiefen gelangt, trotzdem in den oberen Wasserschichten über diesen abyssischen Tiefen ebenso viel kalkführende Organismen vorhanden sind als anderswo Während die Kalkablagerungen bis zu einer Tiefe von 1000 Faden gewaltige Dimensionen besitzen, vermißt man bei etwa 2000 Faden Tiefe bereits die zarteren Formen und bei 3000 bis 4000 Faden Tiefe findet man überhaupt höchstens noch Fragmente der dicksten und kompaktesten Muscheln. Die einfache Erklärung für diese überraschende Wahrnehmung ist die, daß die untersinkenden Kalkgehäuse in Lösung gehen, bevor sie den weiten Weg, der zur Tiefe führt, zurückgelegt haben. Dabei ist zu bedenken, daß der in Zerfall begriffene Tierkörper selbst Kohlensäure liefert, um seine eigene Schale zu lösen. So ist denn der Kalk in beständigem Kreislaufe begriffen. Der in Wasser gelöste Kalk bildet das Material, aus dem die Lebewesen ihre Gehäuse und Hüllen bauen, um es dann, nachdem sie ihres Daseins Zirkel vollendet haben, wieder dem Medium, aus dem es gekommen ist, zurückzugeben. Die Messungen des »Challenger« haben ergeben, daß die Kalkablagerungen am Meeresboden stellenweise eine Dicke von mehr als 20 Fuß erreichen; man hat berechnet, daß zur Bildung dieses Sedimentes ein Zeitraum von etwa 700000 Jahren erforderlich gewesen sein mag.

XXIV. Vorlesung.

Die Knochensubstanz. — Physiologie und Pathologie des Kalkstoffwechsels.

Physiologie des Kalkstoffwechsels der Wirbeltiere.

Knochengewebe

Eines ist es, was der in der vorigen Vorlesung geschilderten Vielheit chemischer Gewebsformen gemeinsam ist und was sie zu ihrer physiologischen Funktion als Gerüstsubstanzen stempelt: Das ist das Vermögen, große Kalkmengen in sich abzulagern und dauernd festzuhalten. Das nähere Studium dieses Verkalkungsvorganges bietet nun dem Biochemiker ein reizvolles Problem dar, mit dem wir uns, auf die Betrachtung der menschlischen Knochensubstanz[1]) eingehend, nunmehr etwas näher befassen wollen.

Der chemische Aufbau des gesamten Knochens präsentiert sich im Groben etwa so, daß sich derselbe zu rund 12% aus organischer Grundsubstanz, zu 16% aus Fett, zu 22% aus Knochenerde und zu 50% aus Wasser zusammengesetzt. Die organische Substanz besteht ihrer Hauptmenge nach aus Ossein (Kollagen). Daneben findet sich eine Schleimsubstanz, das Osseomukoid (W. J. GIES), das dem entkalkten Knochen durch Kalkwasser entzogen werden kann.

Als Mittelwert für die eigentliche Trockensubstanz des Knochens wird angegeben[2]): Organische Stoffe über 30%, $CaCO_3$ 6,6%, $Mg_3(PO_4)_2$ 1,40%, Ca_3PO_4 60,0%.

Die auffallend konstante Aschenzusammensetzung der Knochen war bereits den älteren Biochemikern aufgefallen und HOPPE-SEYLER hatte darauf aufmerksam gemacht, daß in den Knochen, sowie im Schmelze der Zähne die Relation zwischen Calcium und Phosphorsäure derjenigen des Apatits sehr nahe steht und annähernd durch die Formel $3\,Ca_3(PO_4)_2 \cdot CaCO_3$ ausgedrückt werden kann. Die Relation[3]) $Ca : PO_4 : CO_2$ stellt sich

	Ca	PO_4	CO_2
nach der Apatitformel	10	6	1
im normalen Knochen	10	5,74	0,82
im rachitischen Knochen	10	5,80	0,88

Andere Untersucher haben kompliziertere Relationen angegeben; so GABRIEL. Man muß sich hier aber zunächst fragen, ob denn das Suchen nach einer bestimmten und konstanten »Formel« überhaupt berechtigt

---

1) **Literatur über die Chemie des Knochengewebes.** H. ARON und R. GRALKA, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S 222—256. — P. MORAWITZ und W. NONNENBRUCH, ebenda, 1925, Bd 8, S. 310–329.

2) S. MORGULIS, Journ. of biol Chem. 1922, Vol 50, p 51.

3) W. BIEDERMANN, Physiologie der Stütz- und Gerüstsubstanzen; Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol, Bd. 3, I, S. 975—987.

sei und ob man es nicht vielmehr mit einer Niederschlagsbildung zu tun habe, bei der ein inkonstantes und je nach den Entstehungsbedingungen variierendes Gemenge schwer löslicher Salze sich eben in der organisierten Knochensubstanz niederschlägt. HOFMEISTER[1]) war zu der Annahme gelangt, daß die Konstanz in der Zusammensetzung der Knochensubstanz nicht durch die Bildung einer bestimmten Verbindung, vielmehr durch den annähernd konstanten Karbonat- und Phosphatgehalt des Blutplasmas und der Lymphe bedingt sei; auch Versuche von GIDEON WELLS haben zu einer ähnlichen Schlußfolgerung geführt.

Das die Hauptmenge des Zahnbaumateriales ausmachende Zahnbein (Dentin), ebenso wie auch das Zement ist in seiner chemischen Zusammensetzung der Knochensubstanz sehr ähnlich. Der Zahnschmelz, welcher in einer dünnen Schicht die Zahnkronen überzieht, das härteste Gebilde des Tierkörpers mit nur 3—10 % Wasser, ähnelt in seiner Asche gleichfalls der Knochenasche, enthält aber kaum die Hälfte an Magnesium, relativ viel Chlor, auch mehr Fluor. Bei der Zahnkaries erfolgt eine Entmineralisation des Zahnbeines.

Normaler Kalkbedarf und Kalkgehalt der Nahrung

Die Schätzungen des normalen Kalkbedarfes des Menschen schwanken innerhalb weiter Grenzen etwa zwischen 0,4 und 2,0 g CaO täglich[2]). Die effektive mittlere Kalkaufnahme hängt ganz von der Art der Ernährung ab. Für Japan wird sie auf nur 0,4 g geschätzt, für Deutschland bei Friedensernährung auf 1,2 g CaO[3]), in Finnland gar auf 3,2—5,3 g (Milchkost!); die rationierte deutsche Kriegskost hat aber nur 0,2 g CaO enthalten. Dennoch meint RUBNER, die während der Hungerblockade aufgetretenen Knochenerkrankungen waren nicht sowohl durch Ca-Mangel, als vielmehr durch Nahrungsmangel im allgemeinen bedingt gewesen. Machen wir uns klar, welche Nahrungsmittel kalkreich und welche kalkarm sind. Kalkreich ist vor allem die Milch, der Käse und das Eigelb, alles gute Dinge, die während der Kriegszeit praktisch vom Speisezettel gestrichen waren. Ein Liter Milch enthält etwa 1.6 g Kalk, ein Liter mittelhartes Wasser aber nur 0,1 g Kalk. Man ersieht daraus, daß es eine grobe Täuschung war, wenn man meinte, ausreichende Kalkmengen mit dem Trinkwasser beibringen zu können. Auch durch reichliche Mengen von Fleisch und Kartoffeln wird der Kalkbedarf nicht gedeckt. Mehl, Mais, Reis, Leguminosen sind Ca-arm und es wäre uns allen mit unseren Kalkbeständen gar übel ergangen, wenn nicht glücklicherweise manche Gemüse kalkreich wären; und zwar sind Blattgemüse (wie Kohl und Spinat) kalkreicher als Wurzelgemüse (wie Möhren und Rüben). Die deutschen Biochemiker und Hygieniker haben sich vielfach hinterher Vorwürfe gemacht — ob mit Recht, ist schwer zu sagen — weil sie die Gefahren des Kalkmangels während der Blockade nicht ausreichend gewertet hatten; denn, wenn es auch nicht möglich gewesen ist, den Mangel an Milch, Fleisch und Fett zu beheben, so läßt es sich doch nicht leugnen, daß an Kalksteinen niemals Mangel im Lande geherrscht hat.

Dort wo Kalkmangel besteht, pflegt sich das Verlangen nach Kalk vielfach mit der elementaren Gewalt eines Naturtriebes kenntlich zu machen. Es ist bekannt, daß Schwangere zuweilen Mörtel von der

---

[1]) M. TANAKA (Labor. von F. HOFMEISTER), Biochem Zeitschr. 1911, Bd 35, S. 113.

[2]) H. E. SHERMANN (New York Journ. biol. chem 1920, Vol. 44), schätzt den mittleren täglichen CaO-Bedarf auf 0,45—63 g CaO; M. RUBNER auf 0,6—0,7 g). — O. Löw auf 1,0 (0,5—1,7 g), A. STUTZER verlangt für schwangere Frauen 2 g CaO täglich.

[3]) RUBNER, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Medizin 1920, Bd. 60.

Wand herabkratzen und essen, daß es Schulkinder gibt, die Kreide kauen, daß Kanarienvögel Kalk von der Wand picken, daß Rinder und Schweine oft die Wände ihrer Stallungen benagen.

Kalkausscheidung durch Niere und Darm.

Der große Kalkbedarf des menschlichen Organismus ist durch den Umstand bedingt, daß täglich größere Ca-Mengen im Harne erscheinen. Die tägliche Ca-Ausscheidung im Harne wird auf 0,15—0,25 g geschätzt. Mit den Fäzes ist die Ca-Ausscheidung meist viel größer Der hier auftretende Kalk setzt sich aus unresorbiertem Kalk einerseits, aus von der Darmschleimhaut abgesondertem Kalk andererseits zusammen Je sauerer der Harn, ein desto größerer Kalkanteil gelangt dahin. Reichlicher Wassergenuß und Diurese steigern die Harnquote Fettreiche Nahrung lenkt Kalk in den Darm ab. Bei Brustkindern beträgt die mittlere Relation Harn-Ca . Kot-Ca = 3 : 1, bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen 1 . 2

Es wird behauptet, daß Nahrungsstoffe, welche eine saure Asche liefern und die Blutalkaleszenz erniedrigen, wie Fleisch, Mehl und Leguminosen, die Kalkausscheidung steigern, während umgekehrt Substanzen, welche eine alkalische Asche liefern, wie Kartoffeln, Obst, insbesondere Weintrauben, eine Retention des Kalkes im Organismus begünstigen[1].

Lösungsvermögen des Blutplasmas für Kalksalze.

Die Art, wie man sich die Ablagerung von Kalksalzen in den Geweben vorzustellen hat, ist seinerzeit von FRANZ HOFMEISTER in anregender Weise behandelt worden[2].

Betrachtet man die im Blute vorhandene Menge von Phosphorsäure, Calcium und Alkalikarbonat, so müßte es darin zu einer Abscheidung von schwerlöslichem tertiären Calciumphosphat kommen, wenn nicht schon normalerweise im Blutplasma Einrichtungen gegeben wären, die eine solche Abscheidung verhindern. Schon KÜHNE hat darauf hingewiesen, daß das Bluteiweiß einer solchen Kalkfällung entgegenwirkt. Man kann diese Schutzwirkung nach HOFMEISTER in einfacher Weise demonstrieren, wenn man Pferdeserum mit äquivalenten Mengen von Calicumchlorid und Dinatriumphosphat versetzt. Das Medium wird dabei opaleszent, doch kommt es nicht zu einer Niederschlagsbildung (wie bei den in Wasser ausgeführten Parallelversuchen), und zwar selbst dann nicht, wenn man soviel Alkali hinzufügt, daß tertiäres Calciumphosphat ausfallen sollte. Der Kolloidgehalt des Plasmas genügt, um diese Erscheinung zu erklären. Die interessanten Versuche von WOLFGANG PAULI[3]) lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß der Organismus in den Eiweißkörpern seiner Säfte über Mittel verfügt, um schwerlösliche Elektrolyte in einem für den physiologischen Bedarf ausreichenden Ausmaße zirkulieren zu lassen und daß die dabei gebildeten Salzionen-Eiweißkomplexe den Charakter reversibler Adsorptionsverbindungen tragen.

Es ergibt sich nunmehr die Frage, durch welche Umstände die Ablagerung der im Blute gelösten Kalksalze beim Verkalkungsvorgange in den Geweben ausgelöst wird Man hat bereits eine ganze Reihe solcher Faktoren kennen gelernt.

Rolle hoher Fettsäuren beim Verkalkungsvorgange

Nach GIDEON WELLS[4], kann unter Umständen die Unterbindung einer Nierenarterie bei Tieren innerhalb weniger Tage ausgedehnte Verkalkungen herbeiführen Wir wissen, daß hohe Fettsäuren, welche bekanntlich schwerlösliche Kalkseifen bilden, befähigt sind, als »Kalkfänger« aus dem Blute Kalk aufzunehmen

---

1) Vgl. O. LOW, Der Kalkbedarf von Mensch u. Tier 3. Aufl., München 1924. — A STUTZER, Der Kalk, ein Nährstoff und ein Heilmittel. Berlin, Parey, 1921. — G. v. WENDT, Oppenheimers Handb. 1925, Bd 8, S 229—237

2) F. HOFMEISTER, Asher-Spiros Ergebn. 1910, Bd 10, S 429—453.

3) W. PAULI und M. SAMEC, Biochem Zeitschr. 1909, Bd. 17, S. 235. — W. PAULI, Wiener med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

4) G. WELLS, Journ. of med. Research. 1911, Vol. 25.

KLOTZ[1]) fand in Zelloidinkapseln mit Natriumstearat und Natriumpalmitat nach längerem Verweilen in der Peritonealhöhle von Kaninchen einen erheblichen Kalkgehalt.

HOFMEISTER und TANAKA[2]) brachten verschiedene Organe von Kaninchen, darunter ein Stück Netz in eine Schale, durch die bei Körpertemparatur ein langsamer Strom einer Lösung von saurem Calciumphosphat und Calciumkarbonat floß, (dieselbe war durch Suspendieren von Calciumphosphat in Wasser und Durchleiten von Kohlensäure hergestellt worden). Nach mehrwöchentlicher Dauer des Versuches hatte sich im Fette des Netzes soviel Kalk abgelagert, daß es starr geworden war und sich sandig anfühlte.

Man hat nun daran gedacht, daß die Bildung von Kalkseifen vielleicht stets der Verkalkung vorangeht. Dagegen sprechen jedoch die sorgfältigen Beobachtungen von GIDEON WELLS[3]) in Chicago. In Knorpeln und in verkalktem Materiale verschiedenster (normaler und pathologischer) Herkunft fanden sich allerdings stets minimale Kalkmengen in einer in Äther und kochendem Alkohol löslichen Form, da sich dieselben aber auch in Knorpeln fanden, die keiner Verkalkung unterliegen, ist es unwahrscheinlich, daß sie beim Verkalkungsvorgange eine wesentliche Rolle spielen.

Ein weiterer Faktor, der beim Verkalkungsvorgange beteiligt sein könnte, wäre der Abbau der Bluteiweißkörper, welche, wie wir vorhin gesehen haben, beim Kalktransporte sicherlich eine wichtige Rolle spielen. Wie PAULI und SAMEC gezeigt haben[4]), vermögen die bei der peptischen Verdauung an Stelle des lösenden Proteins tretenden Abbauprodukte zwar die Löslichkeit von Kalkkarbonat zu erhöhen; die Löslichkeit des Kalkphosphates erscheint jedoch eher erniedrigt. Der physiologische Abbau einer Karbonat und Phosphat enthaltenden Eiweißlösung könnte also vielleicht die Bildung eines, der Knochenerde entsprechenden, an Phosphat reichen und an Karbonat armen Niederschlages ermöglichen.

Rolle von selektiven Adsorptionsvorgängen.

Ein anderer, bei der Erklärung des Verkalkungsvorganges in Betracht kommender Faktor wäre eine spezifische physikalisch-chemische Affinität des Knorpels und anderer der Verkalkung zugänglicher Gewebsarten zu den Kalksalzen. WELLS[5]), der der Meinung Ausdruck gegeben hat, die Kalkablagerung scheine mehr eine physikalische, als eine chemische Erscheinung zu sein, hat Stücke verschiedener Gewebe in die Bauchhöhle von lebenden Kaninchen gebracht und beim Knorpel, im Gegensatze zu anderen Geweben, nach einigen Wochen einen Verkalkungsvorgang beobachtet. Zwar keinen solchen, aber immerhin eine elektive Adsorption von Calciumionen hat MEINHARD PFAUNDLER[6]) beim Einlegen von Knorpelstücken in Chlorcalciumlösung bemerkt. Versuche von KOSSA[7]), der bei Kaninchen durch Jodoformvergiftung degenerative Vorgänge und Kalkinfiltration in der Leber zu erzeugen vermochte (in erhöhtem Maße bei künstlicher Kalkzufuhr), beweisen, daß degenerative Vorgänge der Gewebe mit einer gesteigerten Aufnahmsfähigkeit für Kalk einhergehen können, was sich ja mit vielfachen pathologischen Erfahrungen deckt (Verkalkung von erkrankten Gefäßwänden, Tuberkeln u. dergl.).

Für das Ausmaß der Kalkbindung ist, neben anderen Faktoren, der Charakter der Gewebsproteine maßgebend. Je höher der isoelektrische Punkt im sauren Bereiche liegt, desto größer ist die Kalkavidität dieser Proteine. Bei den Kernsubstanzen ist sie am größten. Es ergibt sich etwa eine Reihenfolge Nukleinsäuren, Albumine, Globulin, Fibrin, Hämoglobin[8]).

---

[1]) O. KLOTZ, Journ. of experim. Med. 1905, Vol. 7, p. 633; vgl. auch F. J. FISCHLER und W. GROSS, Zieglers Beitr. z. pathol. An., Festschr. f. Arnold, 1905, S. 326.

[2]) F. HOFMEISTER, l. c. S. 439.

[3]) H. G. WELLS, Journ. of Med. Research 1906, Vol. 14, p. 491; 1907, Vol. 17, p. 15; 1910, Vol. 22, p. 501; vgl. auch R. v. ZEYNEK, F. AMESEDER und A. SELIG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 70, S. 415—465.

[4]) W. PAULI und M. SAMEC, l. c.

[5]) l. c. Arch. of intern. Med., Vol. 7, p. 191.

[6]) M. PFAUNDLER, Jahrb. f. Kinderheilk., 1904, Bd. 60, S. 123; vgl. dagegen H. G. WELLS and J. H. MITCHELL, Journ. of Med. Research 1910, Vol. 22, p. 501.

[7]) J. v. KOSSA, Zieglers Beitr. z. pathol. An. 1901, Bd. 29, S. 163.

[8]) Th. BREMER und P. GYORGI (Heidelberg), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 157, S. 249.

FREUDENBERG und GYÖRGI[1]) haben die Beobachtungen M. PFAUNDLERS bestätigt. Sie meinen aber, es handle sich dabei nicht um eine Adsorption, sondern um einen chemischen Austausch unter Bindung von Ca und Abgabe von Na. Mit der Ca-Anreicherung steigt die Quellungsfähigkeit des Knorpels. Die Fähigkeit, sich mit Ca anzureichern, ist aber keine spezifische Eigenschaft des Knorpels, vielmehr verhalten sich andere Organe ähnlich.

Metastatische Verkalkung

VIRCHOW hat seinerzeit festgestellt, daß bei reichlicher Zerstörung von Knochensubstanz, wie sie z. B. bei Osteomalacie, Karies und Osteosarkomen vorkommt, die Kalkübersättigung des Blutes zu Ablagerungen von Kalk in verschiedenen Organen, insbesondere in der Lunge, im Magen und in der Niere fuhren kann. Man hat sich mehrfach bemüht, dergleichen »Kalkmetastasen« künstlich zu erzeugen.

So haben HOFMEISTER und TANAKA[2]) bei Kaninchen, denen verschiedene Kalksalze in größerer Menge beigebracht worden waren, regelmäßig Kalkablagerungen in den der Injektionsstelle benachbarten Geweben beobachtet (so z. B. nach mehrfachen intraperitonealen Injektionen ausgebreitete Verkalkung des subserösen Gewebes). Zuweilen fanden sich jedoch auch Veranderungen in fernabliegenden Geweben und gelegentlich wurden auch mikroskopisch erkennbare Verkalkungsherde im Herzen, in der Brust-, Rücken- und Extremitätenmuskulatur angetroffen.

Rolle der Kohlensaure bei der Knochenresorption

Eine bedeutsame Rolle dürfte die Kohlensäure bei den Vorgangen der Knochenresorption spielen. HOFMEISTER und TANAKA ließen einen langsamen Strom von Wasser, physiologischer Kochsalzlösung oder von Blutserum nach Sättigung der Flüssigkeit mit Kohlensäure bei Brutofentemperatur über gewogene Knochen und Elfenbeinplatten fließen und konnten so eine lösende Wirkung erzielen, die reichlich genugen durfte, um die Knochenarrosion, wie sie bei pathologischen Prozessen beobachtet wird, zu erklären. Auch an gewogenen Elfenbeinnadeln, die unter aseptischen Kautelen in verschiedene Gewebe lebender Kaninchen eingestochen worden waren, ließ sich nach einiger Zeit eine Gewichtsabnahme feststellen.

Beziehungen zwischen Kalk- und Phosphorstoffwechsel

Wir gelangen nunmehr zur Frage, in welcher Art und mit welcher Auswahl der Organismus das ihm mit der Nahrung dargebotene kalk- und phosphorhaltige Material zum Knochenaufbau zu verwerten vermag. Trotz des stattlichen Umfanges der Literatur, welche die Vorgänge des Kalk- und Phosphorstoffwechsels[3]) betrifft, wird das, was ich Ihnen über diesen Gegenstand zu sagen habe, gar bald gesagt sein.

Zweifellos erfolgt die Kalk- und Phosphorsäureausscheidung nicht nur durch den Harn, sondern zum großen Teile auch durch den Darm (nach ERWIN VOIT vorwiegend durch den Dickdarm) derart, daß unter Umständen die Hauptmenge desselben letzteren Weg einschlagen kann. Die Verteilung der Kalkausscheidung auf Harn und Darm wird, wie es scheint, in erster Linie von der Gegenwart von Phosphorsäure beeinflußt. Das beim Zusammentreffen von Kalk und Phosphorsäure entstehende Calciumphosphat scheint die Nieren schlecht zu passieren und daher vorwiegend im Darme ausgeschieden zu werden. Wird z. B. viel Kalk mit der Nahrung, etwa in Gestalt von Milch, zugeführt, so kann die

---

[1]) FREUDENBERG und GYÖRGI, Biochem Zeitschr. 1920—1922, S. 110—128.

[2]) F. HOFMEISTER, l. c. S. 445.

[3]) **Literatur über Kalk und Phosphorstoffwechsel:** A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb. d Pathol. d Stoffw 1906, II Aufl., Bd. 1, S 457—464. — A. TIGERSTEDT, Nagels Handb d Physiol 1905, Bd. 1, S. 523—537 — P. MORAWITZ, Handb. d Biochemie, 1910, Bd 2, II, S. 312—333. — ALBU und NEUBERG, Physiol u Pathol. d. Mineralstoffwechsels, Berlin 1906. — L. F. MEYER, Ergeb. d. inneren Med. 1908, Bd 1, S 317.

zirkulierende Phosphorsäure größtenteils gebunden und in den Darm ausgeschieden werden, während sie sonst in den Harn übergeht. Umgekehrt kann der Kalk durch Phosphorsäurezufuhr in den Darm abgelenkt werden [1]. Es ist also oft schwierig, zu beurteilen, wieviel von dem Calciumphosphat, das sich im Kote findet, unresorbierten Nahrungsbestandteilen entstammt und wieviel davon durch Sekretion in den Darm gelangt ist. Die Unkenntnis dieser Dinge macht zahlreiche ältere Stoffwechselversuche wertlos. Angesichts der komplizierten Verhältnisse ist es auch nicht zu verwundern, daß, trotz vieler mühevoller Untersuchungen, wenig Sicheres darüber bekannt ist, in welcher Gestalt (ob in Form von anorganischer Phosphorsäure, Glyzerinphosphorsäure, Lezithin, Nukleinen, Nukleoproteiden) zugeführter Phosphor am besten assimiliert und als Knochenbaumaterial vermendet wird [2].

Beziehungen der Hexosephosphorsäure zu Verkalkungsvorgängen

Gerade die letzten Jahre haben in der Frage der Verkalkungsvorgänge einen interessanten und bedeutsamen Fortschritt gezeitigt, insofern eine Beziehung der Hexosediphosphorsäure zum Kalkstoffwechsel nicht unwahrscheinlich geworden ist. Von der wichtigen Rolle, welche allem Anscheine nach diesem Veresterungsprodukte zwischen Zucker und Phosphorsäure im Organismus zukommt, war schon (Vorl XVIII) bei Erörterung des Muskel-Laktazidogens ausführlich die Rede. Daß diese oder eine ähnliche Verbindung aber auch bei den Verkalkungsvorgängen im Knochen und Knorpel eine Rolle spiele, ist durch Untersuchungen der Laboratorien W. HEUBNERS in Göttingen einerseits, R. ROBISONS im Londoner Listerinstitute andererseits nicht unwahrscheinlich geworden

Es hatte sich schon früher ergeben, daß nach größeren intravenösen oder subkutanen Calciumgaben auch im Stadium deutlichster pharmakologischer Wirkung keine Vermehrung von Ca in den Weichteilen von Katzen zu finden war. Auch hatte es sich gezeigt, das Calciumchlorid durch freiwerden der darin enthaltenen Salzsäure eine Azidose veranlaßt (kenntlich an vermindertem Bikarbonatgehalt und erhöhter alveolarer CO_2-Spannung sowie an erhöhtem H-Ionengehalte des Blutes [3]) Es hat sich nun weiterhin herausgestellt, daß das lösliche fruktosemonophosphorsaure Calcium [4]) eine Form ist, die der Calciumanreicherung der Organe viel günstiger scheint, als z. B. das Calciumchlorid. Nach intravenöser Zufuhr der Verbindung fand sich im Serum und in der Leber von Katzen eine vielfach größere Ca-Menge, als etwa nach einer entsprechenden Beibringung von Calciumchlorid. (Ein erheblicher Teil des Calciums war nicht durch Oxalat fällbar, also fest gebunden.) Nur ein Bruchteil des Calciums wurde durch die Nieren eliminiert und die Annahme einer Ablagerung des Restes in den Knochen erscheint zum mindesten recht glaubhaft [5]).

---

1) Vgl GRANSTROM, Zeitschr f physiol. Chem 1908 Bd. 58, S 195 — OERI, (Klinik His, Basel), Zeitschr f. klin Med 1909, Bd. 67, S 288, 307. — R BERG, Biochem Zeitschr. 1910, Bd. 30, S. 107.

2) Vgl. u a P. MARFORI, Schmiedeberg-Festschr., Arch. f. exper Pathol. 1908, S 378 — K TOGAMI, Med Klinik 1908, S 1837 — J A. SCHABAD. Zeitschr f klin. Med 1909, Bd. 67, S 454 — Beim Erwachsenen enthält das Blut 0,0020–0,0038% anorganischen Phosphor. — Bei der Mehrzahl von Frakturen Anstieg bis 0,0059% Nach Abschluß der Heilung erfolgt Rückkehr zur Norm (P. GYÖRGI und E. SULGER. Zeitschr f exper Med 1025, Bd. 45, S. 224).

3) J. HALLÓ und ST WEISS (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 237.

4) Hergestellt von der Firma F. Bayer & Co.

5) W. HEUBNER, Nachr. d Ges. d. Wissensch. Göttingen 1924. — W. HEUBNER und P. RONA; H. JUNGMANN und M SAUTER, G HECHT, Biochem Zeitschr 1924, Bd. 144, S 265, 270. — W HEUBNER, ebenda 1925, Bd 156, S. 171

Nach den Untersuchungen R. ROBISONS erscheint es nun nicht zweifelhaft, das Knochen und Knorpel (ebenso wie auch andere Organe) Fermente enthalten, welche Phosphorsäureester zu spalten befähigt sind[1]. Wenn man frische Präparate von jungen Knochen oder Epiphysenknorpeln einen Tag im Brutschranke mit einer Lösung von Hexosemonophosphorsäure unter Chloroformzusatz stehen läßt, so wird freie Phosphorsäure abgespalten. Nach vorherigem Kochen der Gewebe bleibt die Spaltung aus. Auch andere Gewebe enthalten dergleichen Fermente, angeblich jedoch in viel kleinerer Menge als Knochen und Knorpel. Derselbe deponiert Calcium aus dem löslichen Calciumsalze der Hexosemonophosphorsäure in der breiten osteogenen Zone, nicht aber im proliferierenden Knorpel selbst. Auch in den Zähnen, besonders in solcher sehr junger Tiere, konnte ein derartiges Ferment nachgewiesen werden. Das Enzym soll ziemlich haltbar sein und sich in Extrakten bei 0° monatelang aufbewahren lassen. Der Vergleich von Hexosedi- und -monophosphorsäure ergab die leichtere Spaltbarkeit dieser ersteren. Nur im ossifizierenden nicht aber im gewöhnlichen Knorpel finden sich Enzyme, welche die Monosäure intensiv spalten[2]. In Knochen von rachitischen Ratten, die in eine Lösung eines Gemenges von hexosemonophosphorsaurem Calcium und glyzerinphosphorsaurem Calcium bei 37° eingelegt worden waren, konnte mikrophotographisch die Ablagerung von Calciumphosphat nachgewiesen werden.

Neue Beobachtungen, die R. MARK im Wiener physiologischen Institute an rhachitischen Ratten ausgeführt hat, weisen darauf hin, daß das Kalziumsalz der Hexosediphosphorsäure (Candiolin) dem Kalkansatze im Organismus förderlich ist.

Daß man neuerdings den »Hormonen« der innersekretorischen Drüsen, die man für alles Gute und Schlimme, was im Organismus vor sich geht, verantwortlich zu machen gewohnt ist, ihren Anteil an der Regelung der Verkalkungsvorgänge nicht vorenthalten hat, ist eigentlich selbstverständlich. Da wären zunächst die Sexualdrüsen:

Beziehung der Drüsen mit innerer Sekretion zu Vorgängen des Knochenwachstums.

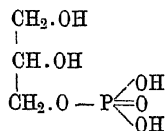
Das eigentliche Wesen der Osteomalacie (s. u.) ist uns auch heute noch unbekannt. Das einzige, was wir mit einiger Sicherheit behaupten können, ist ein Zusammenhang der Affektion mit den Vorgängen im weiblichen Sexualapparate. Daß die Gravidität eine gewisse »physiologische« Osteomalazie herbeizuführen vermag, ist nach dem früher Gesagten verständlich. Daß ferner eine Entfernung der Keimdrüsen die Osteomalazie günstig beeinflussen kann, ist von FEHLING angegeben und seitdem von vielen Seiten her bestätigt worden. Durch welchen Mechanismus die Ovarien jedoch ihren Einfluß auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel geltend machen, ist nach wie vor unbekannt[3].

Man hat sich auch bemüht, die Funktion anderer Drüsen mit »innerer Sekretion« mit den Vorgängen des Knochenwachstums in Zusammenhang zu bringen; es gilt dies insbesondere für die Thymus, die Thyreoidea,

---

[1] R. ROBISON mit KATHERINE M. SOAMES und MARGORIE MARTLAND, Biochem. Journ. 1922, Bd. 16, S. 819; 1923, Bd. 17, S. 286; 1924, Bd. 18, S. 744, 755, 1354.

[2] Ähnlich wie die Monosäure verhält sich die Glyzerinphosphorsäure

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ | \\ CH.OH \\ | \\ CH_2.O - P \begin{cases} OH \\ O \\ OH \end{cases} \end{array}$$

— Vgl. auch: Y. TAKAHASHI (Labor. v. NEUBERG), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145, 146.

[3] **Literatur über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel:** A. MAGNUS LEVY, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 415—423; vgl. auch F. HEYMANN (Labor. SALKOWSKI), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 41, S. 246. — J. E. GOLDTHWAITE, C. F. PAINTER, R. B. OSGOOD and F. H. MC CRUDDEN, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 14, p. 389.

die Hypophyse und die Nebennieren. Ich werde noch Gelegenheit haben, bei Besprechung dieser Organe darauf zurückzukommen.

Bei Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten an Kretins, schilddrüsenberaubte und normale Tiere ist eine Beschleunigung der Verkalkungsvorgänge und dadurch ein vorzeitiger Abschluß des Knochenwachstums erzielt worden[1]). Auffallend ist die Angabe französischer Autoren, daß bei Hunden, denen kleine Knochenstücke mit Hilfe eines Trepans ausgeschnitten und wieder eingepflanzt oder denen künstliche Frakturen beigebracht worden waren, die Ossifikationsvorgänge durch tägliche subkutane Adrenalininjektionen sehr günstig beeinflußt worden sind[2]). Die über den Einfluß des Adrenalins auf die Kalkausscheidung vorliegenden Angaben lauten so widersprechend, daß damit vorderhand nichts anzufangen ist[3]). Bei jungen Tieren ist nach Exstirpation der Thymus neben anderen Störungen als Teilerscheinung einer »Cachexia thymipriva« auch mehrfach eine Hypoplasie des Skeletts, sowie eine abnorme Biegsamkeit und Brüchigkeit der Knochen beobachtet worden[4]). (Näheres s. u. Vorl. 29.) Inwieweit es sich bei derartigen Effekten um eine Folge allgemeiner Stoffwechselstörungen und inwieweit um spezifische Organwirkungen handelt, läßt sich vorderhand kaum entscheiden. Auch sind Versuche, die Rhachitis durch Verfütterung dieser Organe therapeutisch zu beeinflussen, resultatlos geblieben.

In physiologischer Hinsicht höchst bedeutungsvoll ist der unzweifelhafte Einfluß der Epithelkörperchen auf den Kalkstoffwechsel und der enge Zusammenhang zwischen parathyreopriver Tetanie und dem Absinken des Blutkalkspiegels. Doch auch davon erst später! (Vorlesung 37).

Kalkanreicherung des Organismus

Wir wollen uns jetzt kurz mit der praktisch nicht unwichtigen Frage befassen, wie man es anstellen soll, wenn man den Organismus mit Kalk anreichern will. Denn mit der einfachen Darreichung eines löslichen Kalksalzes ist die Sache nicht erledigt, da das Calcium, vorrausgesetzt, daß es überhaupt resorbiert worden ist, den Körper in kürzester Zeit wieder zu verlassen pflegt.

Man hat z. B. vorgeschlagen, das Calcium in Form eines Doppelsalzes aus milchsaurem Calcium und milchsaurem Natron[5]) beizubringen, damit das letztere, wenn es zu Natriumkarbonat verbrannt wird, die Blutalkaleszenz hebt. Je geringer die Blutalkaleszens, desto größer ist nämlich die Neigung des Calciums, in den Harn überzugehen. — Nach intravenöser Injektion von löslichen Calciumsalzen pflegt das erhöhte Blutkalkniveau meist schon nach 1—2 Stunden zurückzugehen. Kleinere Mengen, peroral gegeben, pflegen den Blutkalk überhaupt gar nicht zu erhöhen[6]).

Das an sich wasserunlösliche Tricalciumphosphat wird aus abgebundenen Darmschlingen überhaupt nicht resorbiert, wohl aber ein kolloidales Präparat dieser Art[7]). Auch die Milch enthält sowohl Calcium, als auch Phosphor zum großen Teile (50—60%) in kolloidaler, nicht diffusibler Form[8]).

---

1) Vgl. E. Bircher, Arch. f. klin. Chirurg. 1910, Bd. 91. S. 554.

2) Vgl. auch neuere Angaben über Adrenalintherapie der Osteomalacie.

3) G. Étienne und Fritsch, Journ. de Physiol. 1909, Vol. 11, p. 1084. — P. Carnot und G. J. Slavu, C. R. Soc. de Biolog. 1910, Vol. 68, p. 832.

4) H. Klose und H. Vogt, Beitr. z. klin. Chirurg. 1910. Bd. 69, I (Ausführliche Literatur). — C. Hart und C. Nordmann, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 815. — M. Lucien und J. Parisot, Arch. méd. experim. 1910, Vol. 22, p. 98.

5) Emmerich und Löw (»Kalzan«).

6) W. H. Jansen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 145, S. 209.

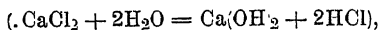
7) F. Zuckmayer, Pflügers Arch. Bd. 148, S. 225.

8) Chienchi Wha, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 144.

Neuerdings wird für die Calcium-Therapie das Calciumzitrat ganz besonders empfohlen, von dem Erwachsene leicht 3 bis 6 Gramm vertragen können[1]).

Lebertran vermindert die Calciumausscheidung durch Niere und Darm. (Die Phosphorausscheidung geht ungefähr der Ca-Elimination parallel) — (weiteres diesbezüglich s u); dabei sind offenbar Vitamine (s Vorl. 70) im Spiele[2])

Ein wichtiger Umstand, der früher nicht beachtet worden ist, ist der, daß Calciumchlorid, per Os beigebracht, bei Menschen und Tieren eine schwere, nicht kompensierte Azidose hervorrufen kann und gerade so wirkt, als ob man Salzsäure beigebracht hätte. Man wird sich also etwa vorstellen müssen, daß das Calciumchlorid innerhalb des Intestinaltraktes hydrolytisch dissoziiert,

$$(CaCl_2 + 2H_2O = Ca(OH)_2 + 2HCl),$$

der basische Anteil (etwa durch CO_2 zu $CaCO_3$ abgesättigt) nach außen eliminiert wird, während die Salzsäure in die Blutbahn gelangt[3]). Milchsaures Calcium hat keinen derartigen Effekt, schon darum nicht, weil die Milchsäure im Organismus ja glatt verbrannt wird.

Von dem letzteren werden gewaltige Mengen gut vertragen. VOORHOEVE[4]) hat 50 Tage lang je 15 g Calcium lacticum ohne Schaden verfüttert und so eine Retention von über 60 g CaO erzielt, die in der Nachperiode langsam ausgeschieden worden sind Wo bleiben diese gewaltigen Kalkmengen? Im Blute gewiß nicht Es scheint nicht möglich zu sein, durch Calciumzufuhr den Kalk in den Weichteilen dauernd anzureichern Aller Wahrscheinlichkeit nach erfolgt die Retention im Skelette und ist eine solche vielleicht nur bei gleichzeitiger Phosphorsäureretention möglich[5]).

In Bezug auf die Heilung von Frakturen sind günstige Resultate durch Injektionen von Natriumglykokoll-Phosphat erzielt worden[6]). Die Versuche,

---

1) A SCHLOSSMANN, Klin Wochenschr 1925, S 1262.

2) B. SJOLLEMA, Arch. Néerland. de Physiol (Zwaardemaker-Festschr.) 1922, Vol 7, p 391.

3) H. A. SALVESEN, A. B HASTINGS and J. J MC INTOSH (Rockefeller-Institut), Journ. of biolog Chem 1924, Vol 60, p 327, vgl dort die Literatur!

4) VOORHOEVE, Deutsch. Arch f klin Med 1913, Bd 110, S 461

5) Ein tieferes Erfassen der Fragen des Kalkstoffwechsels ist erst möglich geworden, seitdem man es gelernt hat, das Calcium und die Phosphorsäure mit großer Genauigkeit im Blute mikrochemisch zu bestimmen So wird nach J DE WAARD (Groningen, Biochem Zeitschr 1919, Bd. 97, S 176) das Ca in $1/2$ bis $1^1/_2$ ccm Blut oder Serum, eventuell ohne Veraschung und ohne vorausgegangene Entfernung von Eisen und Phosphaten, mit Ammoniumoxalat gefällt, mit Hilfe der Zentrifuge abgetrennt, mit n/100 $KMnO_4$ titriert, wobei der Fehler nur etwa 4% beträgt Vgl auch: BRIGGS, Journ of biol Chem 1925, Vol 59, p. 255 — CLARK and COLLIP, ebenda 1925, Vol 63, p 461 (Tisdall-Methode der kolorimetr. Bestimmung) — Zur Mikrobestimmung der Phosphorsäure wird die organische Substanz durch konz Schwefelsäure im Kjeldahlkolbchen zerstört, der Phosphorsäure als Molybdat gefällt, dieses abfiltriert und jodometrisch mit n/100 Thiosulfat bestimmt O SVANBERG, K. SJÖBERG G ZIMMERLUND, Arb aus dem Biochem Labor Stockholm 1922, Bd 12; vgl auch B KRAMER and J. HOWLAND, Journ. of biolog Chem 1920, Vol 43, p. 35 — L DIENES, ebenda 1924, Bd 61, S 77. Vgl auch K MYRBÄCK, Methodik der Ca- und P-Bestimmung in kleinen Blutmengen, Zeitschr f physiol. Chem. 1925, Bd 148, S. 197. — Wichtig ist ferner die Phosphorsäurebestimmung nach EMBDEN-TISDALL Entweder man wägt den Phosphor als Strychninphosphormolybdat. Da dessen Molekül 28 mal größer ist, als dasjenige der Phosphorsäure, sind die Versuchsfehler sehr gering TISDALL zerlegt die Verbindung mit Ferrozyankalium und kolorimetriert die grüne Lösung [EMBDEN, Zeitschr, f physiol. Chem 1921, Bd. 113, S 138 — TISDALL, Journ of biol Chem. 1922, Vol 50, p. 329] In EMBDENS Laboratorium wird jetzt die Phosphorsäure mit Molybdänstrychninlösung (Ammoniummolybdat-Strychninnitrat gefällt, der Niederschlag abzentrifugiert, in Soda gelöst und das Molybdän kolorimetrisch nach Reduktion mit Phenylhydrazin bestimmt. [TERADA, Biochem Zeitschr. 1924, Bd. 145, S. 426 vgl auch: ESSINGER und GYÖRGI (Heidelberg, ebenda 1924, Bd 149, S 339. — FISKE and SUBBAROW (Harvard med. School), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 66, p. 375.

6) EDEN, Münch med. Wochenschr. 1924, Nr. 34.

die Gewebe normaler Tiere durch Zufuhr von Calciumchlorid oder Calciumlaktat mit Kalk anzureichern, schlagen dagegen immer wieder fehl[1]).

Sehr interessant sind Versuche aus dem Laboratorium von R. WASICKY[2]), denenzufolge von der Innenfläche des überlebenden Meerschweinchendarmes bei Gegenwart von physiologischer Kochsalzlösung dreimal soviel Calcium resorbiert wird, als ohne solche. — Saponin verminderte die Resorption.

Folgen kalkarmer Ernährung und künstlicher Kalkentziehung.

Außerordentlich zahlreich sind die Versuche, durch kalkarme Nahrung beziehungsweise durch »Entkalkung des Körpers durch Säurezufuhr« der Rachitis wie der Osteomalacie ähnliche Symptome bei Tieren künstlich zu produzieren.

Künstliche Kalkverarmung der Knochen.

Versuche mit kalkarmer Ernährung sind schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts von CHOSSAT an Tauben und sodann von vielen Autoren in großer Zahl an Säugetieren ausgeführt worden[3]). Eine künstliche Entkalkung der Knochen wurde durch Zufuhr von Milchsäure, Oxalsäure, verdünnter Schwefelsäure und saurem Natriumphosphat[4]) versucht. Dazu kommen zahlreiche Beobachtungen über Ernährung mit Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (wie Zerealienkörner), oder reich an Oxalsäure sind (wie Rübenschnitzel), oder die (wie die in manchen Bergwerks- und Hüttendistrikten gewachsenen Futterpflanzen) Schwefelsäure in größeren Mengen enthalten (»Hüttenrauchfutter«)[5]) Man hat ferner eine Entkalkung der Knochen dadurch herbeizuführen versucht, daß man junge wachsende Tiere dauernd mit phosphorarmer Nahrung gefüttert hat[6]).

Bei einem Teile derartiger Versuche wurde nichts anderes erzielt als eine Art mehr oder minder hochgradiger Osteoporose, das heißt, die Knochen wurden dünn, wasserreich, kalkarm und brüchig Man hat gelegentlich beobachtet, daß ein mit saurem Futter ernährtes, anscheinend ganz gesundes Tier bei einem Sprunge plötzlich gelähmt zusammenbrach, weil seine morsche Wirbelsäure entzweigeknickt war.

Bei manchen anderen Versuchen wurden Veränderungen beobachtet, die sicherlich an Rachitis erinnern Wucherungsvorgänge an Periost und Knorpeln, Verdickungen der Epiphysen, Verkrümmungen u. dgl. Doch sind viele Autoren der Meinung, daß die Erzeugung einer echten Rachitis bisher auf experimentellem Wege nicht gelungen ist. Während bei der letzteren eine mangelhafte Ablagerung der Kalksalze im osteoiden Gewebe das Wesentliche zu sein scheint, tritt bei den künstlichen Entkalkungsversuchen eine gesteigerte Resorption bereits verkalkten Knochengewebes ein, während die Verkalkung des osteoiden Gewebes in normaler Weise vor sich geht.

---

1) W. DENIS and CORLEY, Journ of biol. Chem 1926, Vol 66, p. 609.

2) F. LASCH (Pharmakognost Inst. Wien), Biochem Zeitschr. 1925, Bd 169, S 292, 301.

3) C VOIT, FORSTER und ERWIN VOIT, LEHMANN, KÖNIG, BAGINSKY, ROHLOFF, ARON und SEEBAUER, STOLTZNER u a

4) HEITZMANN, BAGINSKY, WEISKE, CASPARI, GÖTTING (Virchows Arch 1909, Bd. 1, S 197) u a.

5) **Literatur über kalkarme und säurereiche Ernährung:** H. ARON, Handb d Biochem. 1909, Bd. 2, II, S. 195—202. — STOLTZNER, Pathologie und Therapie der Rhachitis Berlin 1904.

6) A. LIPSCHÜTZ (Pharmakol Inst. Göttingen), Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 62, S. 210.

Knochenerweichung bei Haustieren.

Nach den Erfahrungen der Pferdezuchter stammen die schonsten und kräftigsten Pferde aus Gegenden mit kalkreichem Boden. Die Verlegung des preußischen Hauptgestutes von Graditz weg ist seinerzeit damit begründet worden, daß der Boden dort allzu kalkarm sei. In den Vogesen sollen an einem Orte mit sehr kalkarmem Boden das Vorkommen von Knochenbrüchen bei trächtigen Kühen, von Knochenerweichung bei schwangeren Frauen und von Rachitis bei Kindern haufig sein, während wenige Kilometer weiter kraftige, gesunde Menschen und Tiere mit starken Knochen wachsen. Sicherlich ist aber der Kalkreichtum des Bodens nicht das einzige Moment, das hier in Betracht kommt So ist die epidemische Knochenweiche in einem sächsischen Gestüte auf eine »Dysbiose der Darmflora« zuruckgefuhrt worden, nach deren Beseitigung auch die Krankheit geschwunden ist[1] Überhaupt spielt selbstverständlich die Fütterungsart eine sehr große Rolle Untersuchungen an Truppenpferden haben gezeigt, daß für die Deckung des Kalkbedarfes hauptsächlich das Heu, für den Phosphorbedarf der Hafer in Betracht kommt und das Kalkarmut des Heues zu Knochenerweichung der Pferde fuhren kann[2]) Bei kalkarm gefutterten Tieren soll die Knochenasche merklich vermehrte Alkalimengen enthalten, und zwar bedeutend mehr Na_2O als K_2O[3])

Zahnkaries.

Daß eine ausreichende Kalkzufuhr für eine normale Zahnentwicklung unmöglich gleichgültig sein kann, liegt auf der Hand. Welche Volkskrankheit die Zahnkaries ist, geht daraus hervor, daß statistischen Erhebungen gemäß, unsere Schulkinder durchschnittlich 6 bis 8 kariose Zähne im Munde haben. In besonders kalkarmen Gegenden in Sudbrasilien sollen junge Leute von 20 Jahren kaum mehr einen gesunden Zahn besitzen. Die allbekannte Zunahme der Zahnkaries während der Schwangerschaft ist leicht verständlich nimmt doch der Embryo mit der für die heranwachsende Jugend vielfach charakteristischen Rucksichtslosigkeit der Mutter einfach den Kalk aus ihren Zähnen weg, um selbst davon zu profitieren. Es wird behauptet, daß prophylaktische Kalkdarreichung während der Kindheit bei Kindern bis zu 8 Jahren die Karies zur Heilung, bis zu 10 Jahren noch zum Stillstande bringen kann. Später richtet man nichts mehr aus[4]).

Trinkwasserhärte und Entartung.

Die Auffassung, derzufolge eine frühzeitige prophylaktische Kalkzufuhr den menschlichen Organismus vielleicht vor mancher Schadigung bewahren könnte, findet in den Untersuchungen von Rose und Ragnar Berg eine wichtige Stütze[5]). Auf Grund eines außerordentlich umfangreichen statistischen Untersuchungsmateriales haben die Genannten den Beweis zu erbringen versucht, daß zwischen der Härte (also dem Erdalkaligehalt) des Trinkwassers und gewissen Entartungserscheinungen eine direkte Beziehung besteht. Je härter das Trinkwasser, desto höher der Prozentsatz militärtauglicher junger Leute, desto weiter der Brustumfang und desto größer die Körperlänge, desto länger die Stillungsdauer der Frauen, desto geringer die Häufigkeit der Rachitis und desto geringer die Zahnverderbnis Die Trinkwasserhärte soll ihren Einfluß auf den Organismus vor allem bei der Zubereitung der Speisen geltend machen, insofern die Verarmung derselben an Kalk und Magnesia durch Auslaugung damit zusammenhängt. Es wird vorgeschlagen, um einer solchen entgegenzuwirken, alle Gemüse im Dampftopfe mit nur ganz

---

1) A. Scheunert, Zeitschr. f. Infektionskr 1920, Bd 21.

2) A. Scheunert und Schattke, Zeitschr. f. Veterinärkunde 1911.

3) St. Weiser (Budapest). Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 66, S. 95.

4) W. Mack (Rostock), Zahnärztl. Rundschau 1920, Bd. 29.

5) C. Röse, Deutsche Monatsschr. f Zahnheilk. 1904—1908, I; auch seperat, Verlag von J. Springer, Berlin — R. Berg, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd 24, S. 282, 1910, Bd 26, S. 204.

wenig Wasser zu kochen. Es ist sicherlich nicht ausgeschlossen, daß dergleichen unscheinbaren und bisher kaum beachteten Dingen in der Volkshygiene späterer Zeitalter eine gewaltige Bedeutung beschieden sein wird. Hier eröffnet sich sicherlich fur Leute, die mit der nötigen Beharrlichkeit ausgestattet sind, ein ausssichtsreiches Arbeitsgebiet, es sind gar hohe Ziele, die in weiter Ferne winken. Doch glaube ich, aufrichtig gestanden, nicht, daß die Dinge so einfach liegen. Außer der Trinkwasserhärte u. dgl. spielen wohl sicherlich noch unzählige andere Dinge mit. Daß man mit so einfachen Annahmen schwerlich sein Auskommen finden durfte, wird z. B. jeder zugeben müssen, der das (in den Kalkalpen gelegene) österreichische Salzkammergut kennt und dem die vorzeitige Zahnverderbnis, die insbesondere bei Frauen in manchen Gegenden geradezu endemisch ist, aufgefallen ist. Daß eine Kalkarmut des Trinkwassers daran schuld ist, kann in diesem Falle niemand behaupten.

Psychosen.

Wenig bekannt, doch wichtig zu wissen, ist der Zusammenhang zwischen Kalkverarmung des Organismus und Geisteskrankheiten. Der Wiener Psychiater WAGNER VON JAUREGG hat auf die Kombination von Osteomalacie mit Psychosen aufmerksam gemacht Von Zeit zu Zeit liest man in den Zeitungen von einer Gerichtsverhandlung, wo etwa ein Irrenwärter zur Verantwortung gezogen wird, weil er einem tobenden Geisteskranken durch rohes Zugreifen einen Knochen gebrochen hat. Solchen Leuten kann leicht Unrecht geschehen, wenn man die Möglichkeit einer abnormen Knochenbruchigkeit nicht in Betracht zieht Phosphatide sind Hauptbestandteile der Hirnsubstanz; wir wissen, daß Kalk und Phosphorstoffwechsel auf das engste miteinander verkuppelt sind. Sollte es da nicht möglich sein, daß Störungen des Kalkstoffwechsels auch auf die psychische Sphäre ubergreifen könnten? Daß wir wenig Positives darüber wissen, ist eine Sache für sich!

Tuberkulose

Jetzt sollte ich Ihnen auch noch etwas über die Zusammenhänge von Kalkstoffwechsel und Tuberkulose erzählen! Da werde ich aber leider mit meiner Weisheit bald fertig sein! Ich möchte nur erwähnen, daß im Inntale, das auf einer Seite von Kalkgebirgen, auf der anderen Seite von Urgestein eingefaßt wird, die Tuberkulose im Urgebirge viel häufiger ist. Man sollte doch glauben, daß es für einen zur Tuberkulose neigenden Menschen nichts schlechteres geben könnte, als Kalkstaub zu atmen. Man hat aber umgekehrt beobachtet, daß Arbeiter in Gypsfabriken und Kalkbrennereien ganz auffallend selten an Tuberkulose erkranken und man hat ernstlich vorgeschlagen, diese Krankheit durch Einatmung von Gypsstaub zu bekämpfen. Handelt es sich dabei einfach um eine Verkalkung von »Tuberkelknoten«? Oder liegen da tiefere Zusammenhänge vor[1]?

O. LOW hat einige Fälle von Leuten aufgelesen, die 100 bis 113 Jahre alt geworden sind, und die hauptsächlich von Brot und Milch gelebt haben. Sollte dies, ebenso wie die Langlebigkeit der bulgarischen Bauern, die Metschnikoff auf Joghurtgenuß zurückführen will (siehe Vorl. V S. 64), vielleicht einfach auf den hohen Kalkgehalt der Milch zurückzuführen sein? Das sind dunkle Rätselfragen, auf die wohl erst eine ferne Zukunft die Antwort finden wird!

---

[1]) Vgl. FUJIMOTO (Tokio), Deutsch. med Wochenschr. 1925, S 2172. — KÜHN (Rostock), Münch. med. Wochenschr 1925, Nr 38.

Rachitis, Osteomalacie und Kriegsosteopathie.

Wir gelangen nunmehr zu einem schwierigen Kapitel: zu einer Erörterung derjenigen Störungen des Mineralstoffwechsels, welche in das Bereich der Rachitis und der Osteomalazie hinein gehören. Sie werden nicht von mir erwarten, daß ich auch nur im entferntesten den Versuch wage, diese ungeheure Materie, welche ja einen nicht geringen Bruchteil der Pädiatrie in sich einschließt, im Rahmen dieser Vorlesungen erschöpfend zu behandeln. Ich muß mich naturgemäß darauf beschränken, einiges, was mir vom Standpunkte des physiologischen Chemikers als wissenschaftlicher Reingewinn erscheint, aus diesem Literaturwuste herauszuholen. Sie werden leider sogleich Gelegenheit haben, sich davon zu überzeugen, daß dies nicht allzuviel ist. Gibt es doch wohl wenige Gebiete, wo das Mißverhältnis zwischen der Menge literarischer Produktion und dem Zuwachse an Erkenntnis ein so krasses ist, wie gerade hier[1]).

Bedeutung des Kalkmangels für die Pathogenese der Rachitis.

Sehr zahlreiche Autoren haben die Ursache der Rachitis in einem primären Kalkmangel sehen wollen und denselben teils auf eine verminderte Kalkaufnahme, teils auf eine vermehrte Kalkabgabe bezogen Mühevolle Bilanzversuche haben jedoch zwischen dem Verhalten normaler und rachitischer Kinder in bezug auf ihren Kalkstoffwechsel keinen eindeutigen Unterschied ergeben[2]). Auch hat man keinen Grund, anzunehmen, daß das Kalkaufnahmsvermögen des Darmes bei der Rachitis etwa Schaden leidet. Da ferner die Beobachtung gemacht worden ist, daß der absolute Kalkgehalt der Knochen bei der Rachitis zwar abnimmt, dabei aber gleichzeitig derjenige der Weichteile anscheinend stationär bleibt, oder gar zunehmen kann[3]), hat die Kalkmangelhypothese, welche die Lehre von der Rachitis so lange Zeit hindurch vollkommen beherrscht hat, viel an Boden verloren Viele Autoren stehen heute ganz auf dem Standpunkte, das Wesen der Rachitis bestehe darin, daß das osteogene Gewebe, trotzdem ihm genügend Kalk zu Verfügung steht, zur rechtzeitigen Assimilation und Ablagerung der Kalksalze ungeeignet geworden ist[4]). Nach MEINHARD PFAUNDLERS[5]) Auffassung sollen die Zellen des osteoiden Gewebes die Eigenschaft der Kalkadsorption eingebüßt haben.

Der ausgezeichnete Straßburger Pathologe FRIEDRICH VON RECKLINGHAUSEN[6]) hat einen großen Teil seiner rastlosen Lebensarbeit dem Rachitisprobleme gewidmet und in einem Werke niedergelegt. Für uns ist es nun von Interesse, daß er eine scharfe Trennung von Rachitis und Osteomalacie von der Hand weist und daß er sich der Annahme einer ursächlichen Bedeutung erhöhter Kalkberaubung oder verminderter Kalkzufuhr gegenüber skeptisch verhält.

Die Bedeutung anderer Umstände für die Pathogenese der Rachitis soll sicherlich nicht bestritten werden. Es wäre aber meines Erachtens

---

[1]) **Ältere Literatur über den Mineralstoffwechsel bei Rachitis und Osteomalacie:** L. MOHR, Noordens Handb d. Pathol. d. Stoffwechsels, 1907, 2. Aufl., Bd. 2, S. 853—871. P. MORAWITZ, Handb. d Biochemie, 1910, Bd. 2, II, S 312—333.

[2]) Vgl. CROHNHEIM und F. MÜLLER (Labor. von Zuntz), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 9, S. 76.

[3]) H. BRUBACHER (Physiol. Inst. München), Zeitschr. f Biol., 1890, Bd. 27, S 517. STÖLTZNER, Jahrb f. Kinderheilk 1899, Bd 50, S 208.

[4]) Vgl. F. LEHNERDT, Ergebn. d. inneren Med. 1910, Bd. 6, S. 120.

[5]) M. PFAUNDLER, Jahrb. f. Kinderheilk., 1904, Bd. 60. S 123.

[6]) F. v. RECKLINGHAUSEN, Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Verl. von Gustav Fischer. Jena 1910.

dennoch ganz verfehlt, wenn man die Kalkmangelhypothese für erledigt halten wollte. Sorgfältige Untersuchungen, die im Zuntzschen Institute[1] ausgeführt worden sind, haben zu dem wichtigen Ergebnisse geführt, daß, wenn man den normalen Kalkgehalt der Milch und die normale Gewichtszunahme des Säuglings berücksichtigt, für den an der Mutterbrust genährten Säugling eben nur ein knappes Auslangen hinsichtlich der Kalkzufuhr besteht; jedes raschere Wachstum, insbesondere aber jede Überernährung mit kalkfreier Nahrung birgt also die Gefahr des Kalkmangels und damit anscheinend die der Rachitis in sich. Die Milch der Mutter rachitischer Kinder soll besonders kalkarm sein. Bei Kuhmilch und Kindermilchnahrung soll es wiederum die schlechte Ausnutzung der an sich genügend vorhandenen Kalksalze sein, welche dahin führt, daß der menschliche Körper während des ersten Lebensjahres vielfach unter dem Einflusse einer relativ kalkarmen Ernährung steht[2].

Auch die normale Zufuhr des Phosphors innerhalb der ersten Lebensmonate dürfte die Ausscheidung nicht um mehr als 20—40% übersteigen. Darauf deutet schon die äußerst geringe Phosphorausscheidung im Harne normal gedeihender Brustkinder hin. (L. MOLL, W. HEUBNER.)

Prophylaktische Kalkzufuhr.

Ungenügend ernährte säugende Mutter geben innerhalb gewisser Grenzen ihre eigenen Körperbestandteile für den Säugling her. Die relative Unabhängigkeit der Milchzusammensetzung von der Ernährung der Mutter sichert dem Säugling ein gutes Gedeihen — wie denn auch oft schlecht ernährte Frauen kräftige Kinder gebären und dabei an Körperbestand einbüßen[3]. Nach ARON wäre eine tägliche Extrazufuhr von mindestens 0,5 g Kalk (d. i. 2,7 g milchsaures Calcium) für die Mutter angezeigt, um den Anforderungen der Laktation zu genügen. Derselbe Autor meint: »Tierärzte und Landwirte haben in vielen Fällen überraschend gute Erfolge der Kalktherapie gesehen. Bei den Tieren[4] lassen sich rachitische Erkrankungen in den meisten Fällen vermeiden, wenn man von vornherein eine genügende Menge Kalksalze zur Verfügung stellt« — HEUBNER hat empfohlen, den Kindern vom 8. Lebensmonate ab sehr fein verteilte Gemüse, wie Spinat, als Zugabe zur Milch zu geben, um dadurch die Kalkzufuhr zu erhöhen.

Untersuchungen von MAC CALLUM, HESS, MAC CLENDON und vielen anderen haben uns über die Bedeutung der Relation Kalk: Phosphor aufgeklärt: Verminderung des Kalkes allein scheint im Tierversuche zu Osteoporose, bei gleichzeitiger Reduktion des Phosphors aber eher zu rachitisähnlichen Erscheinungen zu führen. Sollte sich diese Auffassung bestätigen, so liegt die große praktische Bedeutung dieser Erkenntnis auf der Hand: Man würde durch rechtzeitige prophylaktische Kalkgaben viel

[1]) H. ARON und SEEBAUER, Biochem. Zeitschr., 1907, Bd. 8, S. 1. H. ARON, ebenda, 1908, Bd. 12, S. 28.

[2]) Vgl. auch DIBBELT, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 1910, Bd. 48, S. 147, und Arbeiten aus dem pathol. Inst. Tübingen (BAUMGARTEN) 1908 u. a.

[3]) Näheres vgl. H. ARON, Oppenheimers Handb., Ergänzungsband 1913. S. 652.

[4]) Eine milchgebende Kuh braucht bis 100 g Kalk pro Tag. — Zu den kalkärmsten Getreidekörnern gehört der Mais. Bei der Maisfütterung von Schweinen wurde ein ständiges Kalkdefizit beobachtet (WEISER, Biochem. Zeitschr., Bd. 44, S. 280). Es kommt schließlich zu Knochenerkrankungen, wobei das Calcium teilweise durch Magnesium ersetzt wird. — Füttert man Pferde mit zuviel Kleie, so kann es zum Ausfall der Zähne, zu Osteomalacie und der Bildung großer Darmsteine kommen. Das liegt daran, daß das Magnesium den Kalk um das 5fache überwiegt. So kommt es zur Kalkverdrängung und zur Bildung von Darmsteinen aus phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia. — (Näheres s. O. LOW, Chemische Physiologie des Kalks bei Mensch und Tier. München, O. GMELIN 1916). — Versuche von EMMERICH und LÖW (Landw. Jahrb. 1919, Bd. 48, S. 313, Zeitschr. f. Hygiene 84), haben dargetan, daß Kalkzufuhr bei Tieren im allgemeinen eine Vermehrung der Würfe und der Zahl der Jungen in einem Wurfe verursacht.

Elend und Krankheit aus der Welt schaffen können. Es fragt sich nur, warum man bisher mit Kalkzulagen zu der Nahrung bei der Rachitis so wenig Erfolge erzielt hat. Vielleicht nur deswegen, weil man damit viel zu spät gekommen ist. Die Erscheinungen der Rachitis treten nämlich mit deutlich erkennbaren klinischen Symptomen erst zu einer Zeit auf, wo der pathologische kalkarme Knochen längst gebildet, das Kalkdefizit des Gesammtstoffwechsels aber auch längst schon wieder ausgeglichen ist. Es ist daher leicht verständlich, daß man zu dieser Zeit Geschehenes nicht mehr ungeschehen machen kann und mit einer Kalkzulage zur Nahrung nicht mehr viel ausrichten wird.

Es ist klar, daß eine Nahrung, welche unter normalen Verhältnissen für den Kalkbedarf des weiblichen Korpers gerade ausreicht, unzureichend werden kann, wenn durch eine Schwangerschafts- und Stillperiode der Kalkbedarf gesteigert wird. Nach DIBBELTS lehrreichen Versuchen zeigen trächtige kalkarm ernährte Hündinnen Knochenveränderungen infolge von Kalkverlusten. Die im mütterlichen Blute kreisenden Kalksalze werden offenbar infolge einer stärkeren Affinität zu den fötalen, knochenbildenden Geweben hingezogen. Wird durch die Nahrung nicht ausreichender Ersatz geboten, so werden, da dem Blute eine bestimmte Lösungsfähigkeit für Kalksalz innewohnt, stets neue Kalkmengen dem mutterlichen Skelette entzogen und dem fötalen Knochengewebe zugeführt; so wird eine Art von Osteomalacie eingeleitet Nach dem Wurfe kehrt sich die Sachlage insofern um, als die Mutter nunmehr mit der Milch nur wenig Kalk verliert, während sich bei den Jungen (mit dem rachitischen vergleichbare) Knochenveränderungen geltend machen können.

Rachitistherapie.

In bezug auf die Frage der Rachitistheraphie werde ich mich mit einigen kurzen Andeutungen begnügen müssen Nachdem WEGNER gezeigt hatte, daß dauernde Zufuhr kleiner Gaben von gelbem Phosphor nach einiger Zeit bei Tieren die Spongiosa der Knochen schwinden macht und diese in massive Stabe verwandelt, ist der gelbe Phosphor von dem Wiener Kinderarzte KASSOWITZ in die Rachitistherapie eingefuhrt worden, und hat sich, allen Anfeindungen zum Trotze, dauernd darin behauptet. — Namentlich in Form des Phosphorlebertrans! Auch der Lebertran als solcher ist, wie die Vitaminforschungen des letzten Dezenniums gelehrt haben (s u Vorl 70), ein gar wertvolles und köstliches Ding. Ein ungeheures, inbesondere von amerikanischen und englischen Forschern[1]) herrührendes Versuchsmaterial lehrt, daß man bei Ratten durch das Fehlen eines »fettlöslichen Faktors« in der Nahrung rachitisähnliche Veränderungen herbeiführen und dann durch Zufuhr von Lebertran oder Butterfett auch wieder zum Schwinden bringen kann Die kalkansatzfördernde Wirkung des Lebertranes ist aber viel größer als diejenige des Butterfettes. Manche Kinderärzte[2]) sind der Meinung, daß der Phosphorlebertran nur bei gleichzeitiger Darreichung von Kalksalzen den Stoffwechsel im Sinne einer deutlichen Retention von Kalk und Phosphor zu beeinflussen vermag. — Die Kalk-Phosphorretention bei Lebertran ebenso wie bei Strahlenbehandlung erfolgt auf Kosten der Ausscheidung dieser Stoffe in den Darm[3])

Auch zahlreiche Rattenversuche sprechen im gleichen Sinne. Der Ca-Gehalt des Körpers neugeborener Ratten beträgt etwa 0,25% und steigt dann etwa im Laufe von 3 Monaten auf 1,0 – 1,2% an. Bei minderwertiger Ernährung erfolgt verminderte Kalkablagerung Der

---

[1]) E. V. MAC COLLUM, A. F. HESS, MARGARET BOAS, HARRIETTE CHICK und viele andere.

[2]) E. SCHLOSS, L. FRANK u. a.

[3]) P. SCHULTZE (Finsen-Inst. Kopenhagen), Compt. rend soc. biol 1925, Vol 93, p. 1005 und 1008.

Kalkansatz wird z. B. durch glyzerinphosphorsaures Calcium nur wenig gebessert, ebensowenig durch Lebertran allein, wohl aber durch die Kombination von Calciumlaktat mit Lebertran. Werden Rattenmütter während der Trächtigkeit mit dieser Kombination behandelt, so kommt dies dem Knochenwachstum der Neugeborenen zugute[1]).

Auch Strahlenwirkung (Sonnenbestrahlung, Quecksilberdampflampe) beeinflußt die Rachitis. Bei jungen Ratten können Störungen der Knochenbildung, die durch Kalk- bzw. Phosphorarmut der Nahrung hervorgerufen worden sind, sowohl durch den Lebertran als auch die Quarzlampe vermieden werden[2]

P. MORAWITZ und W. NONNENBRUCH[3]) fassen ihr Urteil über das Wesen der Rachitis wie folgt zusammen:

Zusammenfassung

»Im ganzen muß man sagen, daß die isolierte Untersuchung des Ca-Stoffwechsels im Bilanzversuch oder durch Organanalysen unser Verständnis der rachitischen Stoffwechselstörung nicht gefördert hat. Diese Erkenntnis hat sich wohl überall durchgesetzt. Dem entsprechend ist fast nirgends mehr von jener Theorie die Rede, die einen primären Kalkmangel in der Nahrung als Ursache der Rachitis in den Vordergrund stellt und die noch vor 10 Jahren viele Anhänger fand ... Faßt man zusammen, welche sichere Daten über den Mineralstoffwechsel bei der Rachitis bekannt sind, so kann man folgendes sagen: Im floriden Stadium bestehen negative Ca- und P-Bilanzen, bzw. ihre Retention ist vermindert In einem gewissen Gegensatze zum Ca steht das Magnesium, das anscheinend während der Krankheit besser retiniert wird, als normal. Heilt die Rachitis spontan oder durch Licht, Phosphor, Lebertran, so treten starke Ca- und P-Retentionen auf. Der rachitische Knochen ist Ca- und P-arm, reich an Mg. Dagegen sind die Weichteile bei Rachitis nicht regelmäßig an Ca verarmt, wohl aber findet sich im Blut ein Minus an anorganischem Phosphat. Anscheinend sind diese Störungen des Mineralstoffwechsels nur Veränderungen sekundärer Art, Folgeerscheinungen der Rachitis, nicht deren Ursachen «

Osteomalacie

Die Osteomalacie[4]) ist nicht, wie die Rachtitis durch ein Weichbleiben der wachsenden Knochen, vielmehr durch eine Erweichung bereits normal ausgebildeter Knochen charakterisiert. Die Erkrankung kommt beim weiblichen Geschlecht weit häufiger vor als beim männlichen. Oft tritt sie bei Frauen im Anschlusse an die Gravidität auf. Dabei erweitert sich die Markhöhle; das Mark kann sich in eine schleimige Flüssigkeit umwandeln, die Rinde papierdünn, der Knochen leicht, weich und biegsam werden. Es kann zu einer kyphotischer Verbiegung der Wirbelsäule und des Brustkorbes, sowie zu einer Verbildung der Beckenknochen kommen, wobei die Symphyse schnabelförmig nach vorne geschoben wird und die Geburtswege infolge Beckenverengerung verlegt werden.

Die Kalkbilanz wird bei der Osteomalacie negativ und der Knochen arm an Mineralbestandteilen, ohne daß die Zusammensetzung der Knochenasche sich wesentlich ändern würde. Die alte Hypothese, es handle

---

[1]) H. C SHERMAN and F. C. MACLEOD (Columbia-Univers New-York), Journ. of biolog Chem 1925, Vol. 64, p 429. — VL. KORENCHOVSKY and MARGORIE CARR (Lister-Inst London), Biochem Journ 1925, Vol 19, p. 101, 111.

[2]) GERTRUDE F. MC CANN and MARION BARNETT, Journ. of biolog. Chem 1922, Vol. 54, p. 203.

[3]) P. MORAWITZ und P. NONNENBRUCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd 8, S 316—318.

[4]) **Literatur über die Chemie der Osteomalacie:** P. MORAWITZ und W. NONNENBRUCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 319—321.

sich um eine Säurevergiftung und um eine Entkalkung etwa infolge Milchsäureanhäufung, ist wohl allgemein verlassen. Dagegen wird jetzt vielfach angenommen, es liege eine innersekretorische Störung, insbesondere eine Hyperfunktion der Ovarien der Krankheit zugrunde. Von diesem Gesichtspunkte aus hat FEHLING seinerzeit die Kastration bei Osteomalacie der Frauen empfohlen und es läßt sich wohl nicht leugnen, daß eine Reihe überraschender Erfolge durch diesen Eingriff erzielt worden sind. Trotzdem gehen heutzutage die Meinungen der Gynäkologen uber die Zweckmäßigkeit desselben weit auseinander. Nach der Kastration ist eine Neigung zur Retention von Kalk und Phosphor, insbesondere eine Verminderung der Phosphorausscheidung im Harne bemerkt worden (L. ZUNTZ).

Man wird sich vielleicht entschließen müssen, auch die Osteomalacie den durch Vitaminmangel bedingten Erkrankungen zuzuzählen. In China ist, dieselbe unter einer sehr armen Bevölkerung, deren Nahrung fast nur aus Hirse und Gemüsen besteht, besonders häufig. Bei einer starken Verminderung des Kalkgehaltes des Blutes war nun die Heilwirkung des Lebertranes auffällig, und zwar mit, aber auch ohne gleichzeitige Darreichung von Calciumlaktat[1]).

Kriegsosteopathie.

Wahrend der letzten Kriegsjahre und der letzten Jahre des darauf folgenden wirtschaftlichen Zusammenbruches sind in Mitteleuropa zahlreiche Knochenerkrankungen zur Beobachtung gelangt, die lebhaft an Osteomalacie erinnerten, mit dieser aber nicht identisch waren: Die Patienten erkrankten mit stechenden Schmerzen im Brustkorbe und im Becken, Druckempfindlichkeit der Knochen und Skelettverbiegungen ähnlich wie bei der Osteomalacie. Die chemische Untersuchung mehrerer derartiger in Wien zur Autopsie gelangter Fälle, die in meinem Laboratorium von WILHELM LOLL[2]) ausgeführt worden ist, ergab interessante Aufschlüsse. Während bei der Rachitis und Osteomalacie die Relation der Knochenaschenbestandteile der Norm gegenüber nicht sehr wesentlich verschoben ist, erscheint die Kriegsostheopathie durch eine weitgehende Verschiebung der Aschenbestandteile im Sinne einer Kalkanreicherung der Osteomalacie und Rachitis gegenüber als ein grundverschiedener Prozeß charakterisiert. Der Gehalt an Magnesia ist kaum verandert[3]). Der absolute Gehalt der Knochen an anorganischen Bestandteilen war naturlich gewaltig vermindert. Alle Versuche, die Zusammensetzung der Knochenasche in eine Formel pressen zu wollen, erschienen von vornherein ihrem Wesen nach verfehlt. Offenbar handelte es sich hier beim Verkalkungsvorgange um Niederschlagsbildungen schwer löslicher Erdalkalisalze, wobei die Menge des im Knochen vorhandenen Calciums größer war, als dem Absättigungsvermögen der vorhandenen Phosphorsäure und Kohlensäure entspricht. Vermutlich ist dieser Kalküberschuß im lebenden Knochen in Eiweißbindung vorhanden. Bei den Fällen von Kriegsosteopathie war dieser Kalküberschuß allem Anscheine nach infolge einer primären Abnahme der Phosphorsäure abnorm groß.

---

[1]) L. M. MILES and CHIH-TUNG-FENG (Peking), Journ. of exper. Med. 1925, Vol. 41. p. 137.

[2]) W. LOLL, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 135, S. 493.

[3]) Wir fanden

	CaO	MgO	P_2O_5
in normaler Knochensubstanz	51,8—52,1	0,78—0,85	38,7—38,9
dagegen in den Beckenknochen Osteopathischer	56,8—76,8	0,74—0,80	16,2—37,9.

XXV. Vorlesung.

Melanine.

Die Melanine.

Begriff der Melanine

Sie alle wissen, mit welch' bunter Farbenfulle die Natur alle die Lebewesen, welche Land und Wasser bevölkern, in unerschöpflichem Reichtum ausgestattet hat und es ist sehr begreiflich, daß die Naturforscher der Versuchung nicht zu widerstehen vermochten, das materielle Substrat all dieser Farbenpracht, die Pigmente, näher zu untersuchen. Da ging es denn so, wie es allenthalben im Leben geht: Was sich, lebhaft und gefällig, den Sinnen aufdrangt, wird bevorzugt, was bescheiden, unscheinbar und schlicht ist, wird vernachlässigt. So durfen wir uns denn auch nicht daruber wundern, daß es den Naturforschern mehr Anziehung geboten hat, etwa das leuchtende Rot des Blutes, das sich als Lebenssaft durch die Adern ergießt oder das Substrat der Farbenherrlichkeit der Korallenbänke sudlicher Meere zu studieren als z. B die unscheinbaren schwarzbraunen Tegumentfarbstoffe oder die Pigmente melanotischer Tumoren. So sind denn die Melanine vielfach vernachlässigt worden.

Machen wir uns zunächst klar, was denn eigentlich die Melanine[1]) sind und wo sie vorkommen! Sie sind charakterisiert als schwarzbraungefärbte, amorphe, N-haltige Produkte, die sich durch ihre außergewöhnliche Schwerlöslichkeit und Indolenz auszeichnen. Sie sind nicht nur unlöslich in Wasser und allen anderen indifferenten Lösungsmitteln. Sie vermögen auch dem Eingriffe spaltender Fermente, starker Säuren, ätzender Alkalien und vielen anderen kräftigen chemischen Agentien erfolgreich Widerstand zu leisten Wird ein melaninhaltiges Gewebe (z. B eine melanotische Geschwulst) andauernd mit rauchender Salzsäure zerkocht, so geht dasselbe unter totaler Aufspaltung aller Eiweißkörper vollständig in Lösung, während die Pigmentkörner ungelöst zurückbleiben. Dieselben können nunmehr leicht durch Filtration abgetrennt und mit Wasser, Natronlauge, Alkohol und Äther von allen löslichen Beimengungen befreit werden Ich habe diesen

---

[1]) **Literatur über Melanine:** O FURTH Vergl chem. Physiol. der niederen Tiere, Jena 1908, S 93, 368, 528. — Sammelreferate Zentralbl f. allgem Pathol. 1904, Bd. 15, S 617—641, sowie Artikel im Handb. d Biochem., herausgegeben von C Oppenheimer, 1907, Bd. 1, S 744—749, endlich. Probleme der physiol u. pathol. Chem. Bd. 1, S. 522—539 Jena 1912 — Ferner O. FURTH, Wiener Med. Wochenschr 1920, Nr. 5 u 6 Ferner Oppenheimers Handb 2. Aufl. 1924, Bd. 1, S. 944—954. — W. BIEDERMANN, Ergebn. d. Biol., herausg. v. K. von Frisch, 1926, Bd. 1, S. 185—191.

Weg bei meinen Untersuchungen eingeschlagen, die ich vor vielen Jahren gemeinsam mit meinem jungen (seitdem dem Kriege zum Opfer gefallenen) Mitarbeiter ERNST JERUSALEM ausgeführt habe[1]).

Die Melanine sind in der Natur bei höheren wie niederen Lebewesen weit verbreitet. Wir finden sie, um nur einige Beispiele zu nennen, in braunen und schwarzen Menschenhaaren, in der Haut des Negers, in den Haaren des Rappen, in den Federn des Raben, in den Tegumenten der Kröte, in der Haut des Aales. Wir finden sie in der für den Sehakt so wichtigen Pigmentschicht der Chorioidea. Wir finden sie ferner in den mit Recht so gefürchteten, durch ihr unaufhaltsames Wachstum ausgezeichneten melanotischen Geschwülsten sowie, im Zusammenhang mit einer Entartung der Nebennieren, in der Haut von Menschen, die von der Addisonschen Krankheit befallen worden sind Jedoch auch bei niederen Lebewesen sind die Melanine nicht minder verbreitet. Wir begegnen ihnen beispielsweise in den Tegumenten unzähliger Würmer und Mollusken. Sie werden ferner massenhaft im Tintenbeutel der Zephalopoden, der sogenannten »Tintenfische« produziert.

Darstellung. Zur Darstellung der Melanine hat man die melaninhaltigen Gewebe in mannigfacher Weise mit indifferenten Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol, Äther, Azeton usw), mit Säuren, Alkalien, mit peptischen und tryptischen Fermenten behandelt Namentlich das Lösen der nativen oder zuvor einer Kalischmelze unterworfenen Melanine in Alkalien und das Fällen durch Neutralisation mit Säuren steht dabei im Vordergrunde Vielen Autoren ist es, infolge Anwendung ungenügender Reinigungsmethoden, überhaupt nicht gelungen, ihre Melaninpräparate von Eiweißbeimengungen vollständig zu befreien

Das einfachste Darstellungsverfahren dürfte das vorerwähnte sein

Diesem Darstellungsverfahren gegenüber hat SALKOWSKI geltend gemacht, daß sich dem Melanin bei der Eiweishydrolyse auftretende Melanoidinsubstanzen beimengen konnten. Um dies zu vermeiden, hat er die Eiweißkörper durch langdauernde Verdauung mit künstlichem Magensafte, sodann die Reste von Eiweißstoffen und Fetten mit Eisessig beseitigt Das so erhaltene Melanin bestand aus einem in verdünnter Lauge löslichen und einem darin unlöslichem Anteile.

Um aus melanotischen Lymphdrüsen vom Pferde, sowie aus melanotischen Tumoren das Melanin zu gewinnen, gingen kürzlich in meinem Laboratorium DUX sowie HEINLEIN[2]) derart vor, daß das zerkleinerte Gewebe zunächst mit der 5fachen Menge Kjeldahllauge durch einige Stunden am Wasserbade erwärmt wurde, bis völlige Verflüssigung eingetreten war. Sodann wurde mit konz HCl angesäuert, wobei ein Gemenge von Melanin und Albuminat ausfiel. Dieses wurde abgetrennt, im Soxhlet entfettet, dann in NaOH 10% gelöst, und das doppelte Vol konz HCl zugesetzt Dabei löste sich das Albuminat im Säureüberschusse, das Melanin blieb ungelöst Dieses wurde abgenutscht, wieder mit KOH 10% verrieben, wobei eine unechte Lösung erfolgte. Nunmehr wurde wieder durch Zusatz des 2fachen Vol. konz HCl gefällt und dieser Vorgang so lange wiederholt, bis das Filtrat mit Phosphorwolframsäure keine Fällung mehr gab, also völlig eiweißfrei geworden war. Nunmehr wurde getrocknet, wieder im Soxhlet entfettet. Schließlich wurde das staubfeine schwarze Pulver in einem geräumigen Kolben längere Zeit mit H_2O am Wasserbade erwärmt, wobei teilweise Lösung erfolgte. Es wurde mit Essigsäure angesäuert, filtriert, mit Essigsäure 1% chlorfrei gewaschen, dann mit Alkohol und Äther behandelt und im Vakuum bei 60° getrocknet.

Das so erhaltene Melanin ist ein staubfeines, beim Verreiben mit verdünnter Lauge sich unecht lösendes Pulver (ultramikroskopische Suspension!). Die Lösung wird durch Ansäuern gefällt

---

1) O. FÜRTH und E. JERUSALEM, Hofmeisters Beitr 1907, Bd. 10, S 132.
2) H. HEINLEIN, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S 24.

Eigenschaften.

Die Melanine sind unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther und anderen indifferenten Lösungsmitteln. Von konzentrierter Salzsäure werden Melanine selbst bei Siedetemperatur kaum angegriffen, von konzentrierter Schwefelsäure in der Wärme gelöst, um bei Wasserzusatz wieder auszufallen. Von konzentrierter und noch leichter von rauchender Salpetersäure werden sie in heller gefärbte, in Wasser unlösliche, in Alkalien und säurehaltigem Alkohol und Azeton lösliche Produkte übergeführt Von Alkalien werden manche Melanine leicht gelöst, andere dagegen selbst von kochender, konzentrierter Natronlauge nicht aufgenommen und erst durch Schmelzen mit Kali in eine lösliche Form übergeführt Der in ihnen enthaltene Stickstoff ist fest gebunden; sie enthalten keine nach dem Van-Slyke-Verfahren (s o. Seite 15) abspaltbaren Aminogruppen [1].

Zusammensetzung.

Wir wenden uns nunmehr der Frage der Entstehung der melanotischen Pigmente zu. Viele Melanine enthalten eine kleine Menge auch mikrochemisch nachweisbaren Eisens. Diesem Befunde ist namentlich seitens der Histologen die größte Wichtigkeit beigelegt worden. Der größte Teil der morphologischen Melaninliteratur dreht sich um die Frage, ob die melanotischen Pigmente einfach Umwandlungsprodukte des roten Blutfarbstoffes seien. Es ist das eine suggestive Annahme, welche viele der älteren Histologen völlig beherrscht hat. Nun ist aber in Wirklichkeit das Eisen den Melaninen gar nicht zugehörig, wenn sich auch kolloidale Eisenverbindungen den gleichfalls kolloidalen Melaninen so fest anhängen können, daß sie nur schwer abtrennbar erscheinen. Tatsächlich ist die Lehre gegenwärtig völlig verlassen Zahlreiche Untersuchungen haben der Anschauung zum Siege verholfen, daß die Melanine nicht aus zerfallenden roten Blutkörperchen, vielmehr aus farblosem Zellmateriale entstehen. Hierher gehören Beobachtungen von HANS RABL an Hühnchen, von ALFRED FISCHEL an Salamanderlarven, von KAPOSI an Fällen von Vitilago, Albinismus und Melanosarkom, von ERNST FUCHS an melanotischen Chorioidealsarkomen Die Angabe, daß Melanin aus zerfallenden roten Blutkörperchen entsteht, wird übrigens schon durch die Beobachtung der Leptozephaliden widerlegt. Es sind dies kleine Fischchen, die gegenwärtig als Larvenzustände von Aalarten aufgefaßt werden. Diese Tierchen sind so vollkommen durchsichtig, daß man imstande ist, mit ihrem Leibe bedeckte Buchstaben zu lesen Das Blut der Leptozephaliden ist merkwürdigerweise farblos und enthält farblose kernhaltige Blutkörperchen, die genau denjenigen gleichen, die bei anderen Fischen Träger des Hämoglobins sind Dennoch sind die Leptozephaliden keineswegs pigmentlos. Sie tragen Reihen schwarzer, aus Pigmentzellen bestehender Punkte am Rücken und neben dem Darme und sie wären im Wasser fast unsichtbar, wenn sie ihre schwarzen Augen nicht verraten würden.

Es ließen sich ferner leicht unzählige Beispiele für Melaninbildung bei hämoglobinfreien Avertebraten anführen. Die Produktion des Tintensekretes bei den Zephalopoden ist auch ein solches Beispiel, da ja die letzteren kein Hämoglobin, vielmehr das blaue kupferhaltige Hämozyanin in ihrem Blute führen. Die Trabekeln der Tintendrüse sind zunächst mit farblosen Epithelzellen bedeckt, die sich erst allmählich mit Pigmentkörner beladen.

---

[1] BR. BLOCH und F SCHAAF, Biochem Zeitschr. 1925, Bd. 162, S 181.

Damit war aber zunächst nur ein negatives Ergebnis sichergestellt. Man wußte zwar, daß die Melanine nicht vom roten Blutfarbstoffe abstammen, vielmehr aus irgendeinem farblosen Substrat enstehen, wie dieses aber geartet sei, davon hatte man noch keine Ahnung.

Sie werden nun mit Recht fragen, ob denn die chemische Analyse, verbunden mit Abbauversuchen hier nicht, ebensogut wie in vielen anderen Fällen, einen befriedigenden Aufschluß zu geben vermochte Dies war nun tatsächlich durchaus nicht der Fall. Die Melanine sind hochmolekulare, kolloidale, nicht kristallisable Substanzen inhomogener Art und die Analysenzahlen verschiedener Präparate zeigen untereinander so kolossale Abweichungen, daß damit gar nichts anzufangen ist Manche der Präparate enthalten, offenbar infolge Beimengungen, größere oder geringere Mengen von Schwefel und Eisen.

Melaninanalysen in SALKOWSKIS Laboratorium haben im Mittel C 54,9%, H 5,2% N 11,3%, S 3,4% ergeben, solche von RONA und RIESSER C 55,6%, H 3,7%, N 9,9% Die neuerdings von HEINLEIN analysierten weitgehend gereinigten Melanine aus Pferde- und Menschentumoren zeigten in ihrer Zusammenszung (C 55,9 — 56,3%), H 5,2 — 5,7%, N 8,5 — 9,4%, O 27,3 — 28,1%) ziemliche Übereinstimmung

Was den Schwefel betrifft, liegen einerseits Analysen mit mehr als 10% dieses Bestandteiles vor, andererseits sind wiederum viele Melanine gänzlich schwefelfrei gefunden worden Man hat das gelegentliche Auftreten von freiem, mit Schwefelkohlenstoff extrahierbarem Schwefel in Epidermoidalgebilden nachgewiesen[1] ZDAREK und von ZEYNEK[2] sahen bei fraktionierter Extraktion von Sarkommelanin mit Ammoniak eine fortschreitende erhebliche Abnahme des Schwefelgehaltes innerhalb der einzelnen Fraktionen. Auch vermochte ich (mit JERUSALEM) durch eingreifende Behandlung von Hippomelanin (aus Lymphdrüsentumoren von Pferden) mit schmelzendem Kali und mit Oxydationsmitteln den Schwefelgehalt auf einen Bruchteil des ursprünglichen Wertes herabzudrücken Ich halte daher den Schwefel für keinen wesentlichen Bestandteil der Melanine

Dem Befunde des Eisens in Melaninen ist wie gesagt insbesondere von seiten der Histologen die größte Wichtigkeit beigemessen worden Es ist von größerer Bedeutung, festzustellen, daß eine Anzahl von Melaninen aus Negerhaut[3], Chorioidea[4], sowie aus Tumoren vom Menschen[5] und vom Pferde[6] bereits in eisenfreiem Zustande dargestellt worden sind. Ich halte daher das Eisen für den Vorgang der Pigmentbildung ebensowenig für unentbehrlich wie den Schwefel.

Dagegen wäre es immerhin denkbar, daß das (an sich schwefel- und eisenfreie) Melanin oder eine Vorstufe desselben unter Umständen mit reaktionsfähigen schwefel- oder eisenhaltigen Gruppen sekundäre chemische Verbindungen eingehen könnte. Ich glaube allerdings, daß man ganz ebensogut mit der Annahme physikalischer Adsorptionsverbindungen zwischen Kolloiden, die sich gegenseitig zur Ausfallung bringen, auskommen kann

Manche Melanine werden durch Ozon, durch Wasserstoffsuperoxyd bei Lichtzutritt, durch Chlor, sowie durch Natriumamalgam in alkalischer Lösung entfärbt.

Spaltungsprodukte der Melanine.

Durch Kalischmelze entsteht neben einem dunkel gefärbten, in Alkalien löslichen, durch Säure fällbaren, kohlenstoffreichen Produkte (Melaninsäure [NENCKI und SIEBER])[7] eine Reihe offenbar von einer tief-

---

[1] E. SPIEGLER, Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 4, S. 40.
[2] E. ZDAREK und R. v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, Bd. 36, S 493
[3] J. C ABEL und W S Davis, Journ of experim Med 1896, Vol. 1, p 361.
[4] HIRSCHFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1889, Bd. 13, S 418.
[5] BERDEZ und M NENCKI, Arch. f exper Pathol. 1886, Bd 20, S. 346.
[6] O. v FÜRTH und E. JERUSALEM, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S 145.
[7] M. NENCKI und N. SIEBER, Arch. f. exper. Path. 1887, Bd. 24, S. 17.

gehenden Zertrümmerung des Pigmentmoleküls herrührender Substanzen nämlich flüchtige Fettsäuren, Oxalsäure, Blausäure, Ammoniak, Pyrrol, Pyridin und Bernsteinsäure. Charakteristischer ist das Auftreten kleiner Mengen einer phenolartigen, in Äther löslichen Substanz von saurem Charakter, welche mit Eisenchlorid eine blauschwarze Färbung gibt (BERDEZ und NENCKI l. c.). Das Auftreten von Indol und Skatol wurde bei manchen Melaninen beobachtet, bei anderen dagegen regelmäßig vermißt.

Durch kräftige Reduktion (in alkalischer Lösung mittels aktivierten Aluminiums nach WISLICENUS) ist es gelungen, Melanine zu entfärben[1].

Durch Oxydation von Hippomelanin mit H_2O_2 gelingt es leicht, eine klare Lösung zu erhalten, wobei viel Oxalsäure und NH_3 entsteht. Ein N-Anteil ist von RONA und RIESSER[2]) als Guanidin $C{=}NH\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{NH_2}$ isoliert worden. Dagegen fand JENNY ADLER-HERZMARK[3]) in meinem Laboratorium beim H_2O_2-Abbau des Hippomelanins kein Guanidin. RIESSER und RONA halten aber daran fest, daß aus jedem Hippomelaninpräparate eine wenn auch nur geringfügige Menge Guanidin erhältlich sei (etwa 1 g Pikrat aus 100 g Melanin). Mit dem Wesen der Melaninbildung jedoch hat dieser Befund (das Guanidin stammt vermutlich aus Argininkomplexen von Proteinen) wohl schwerlich etwas zu tun. Es dürfte sich, ebenso wie beim Schwefel, um das Resultat akzessorischer Kondensations- und Adsorptionsvorgänge handeln.

Von Chlordioxyd (ClO_2) werden melaninhaltige Gewebe glatt aufgehellt. Dieses Reagens hat sich infolgedessen in der histologischen Technik recht nützlich erwiesen[4]) (»Diaphanol«). Bei der Einwirkung von Diaphanol auf verschiedene isolierte Melanine hat kürzlich HEINLEIN[5]) in meinem Laboratorium bestenfalls einen Übergang der Farbe von Schwarz in Rotbraun beobachtet, dagegen nie eine vollständige Entfärbung, selbst nicht nach wochenlangem Stehen und auch nicht nach Kochen mit Diaphanol. Dieses Verhalten steht zu den Erfahrungen der Histologen im strikten Gegensatze. Es wäre vielleicht denkbar, daß die Einwirkung des Diaphanols auf Gewebsschnitte infolge der feineren Verteilung des Melanins leichter möglich ist. Doch gelingt es auch leicht, größere Objekte, wie die Flügeldecken eines großen Wasserkäfers, mit Diaphanol völlig zu entfärben. Es ist bekannt, wie leicht es gelingt, intakte Haare durch Wasserstoffsuperoxyd zu bleichen. Verdankt doch das Goldblond des Haarschmuckes so mancher Schönen diesem Kunstgriffe seine Entstehung. Die Zerstörung isolierter Melanine durch Wasserstoffsuperoxyd erfolgt aber nur recht schwierig. Das alles deutet wohl darauf hin, daß native und chemisch isolierte Melanine miteinander nicht ganz identisch sein dürften.

Chromogene Komplexe im Eiweißmolekule.

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß das Eiweißmolekül chromogene Komplexe enthält. SCHMIEDEBERG[6]) hat nun beobachtet, daß, wenn Eiweißstoffe längere Zeit mit konzentrierten Mineralsäuren erhitzt werden, schwarzbraune, melaninähnliche Produkte zur Abscheidung gelangen. Diese »Melanoidine« liefern bei der Kalischmelze Indol und Skatol. Da SAMUELY[7]) in HOFMEISTERS Laboratorium aus Melanoidinen durch Reduktion auch Pyridin erhalten hatte, zog er den Schluß, daß im Eiweiß-

---

[1]) B. BRAHN und M. SCHMIDTMANN, Virchows Arch. 1920, Bd. 227.
[2]) P. RONA und O. RIESSER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 57, S. 143. Ferner ebenda 1909, Bd. 61; 1920, Bd. 109.
[3]) JENNY ADLER-HERZMARK, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 49, S. 130.
[4]) E. SCHMIDT und K. BRAUNSDORF, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 55, S. 1529.
[5]) H. HEINLEIN, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S. 33.
[6]) O. SCHMIEDEBERG, Arch. f. exper. Pathol. 1897, Bd. 39, S. 1.
[7]) F. SAMUELY (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1902, S. 388.

moleküle nicht nur (wie NENCKI angenommen hatte) ein chromogener Komplex enthalten sei, daß vielmehr außer dem Tryptophan (s o. S. 31) auch andere zyklische Gruppen an der Melanoidinbildung beteiligt sein könnten. Der Umstand, daß die Melanoidinbildung aus Eiweiß ausbleibt, wenn sich die Säureeinwirkung bei gleichzeitiger Reduktion (z. B. bei Gegenwart von Zinnchlorür) vollzieht, deutete darauf hin, daß die Bildung dieser dunkelgefärbten Produkte als ein oxydativer Vorgang zu betrachten sei Es ist auch schon früher von mir[1]) sowie von DUCCESCHI[2]) gezeigt worden, daß melaninartige Substanzen (Xanthomelanine), die auftreten, wenn die (stark oxydativ wirksame) Salpetersäure Eiweißkörper tiefgreifend verändert, zu den zyklischen Komplexen des Eiweißmoleküles, insbesondere zum Tyrosin in unmittelbarer Beziehung stehen. Auch ist es DUCCESCHI gelungen, eine melaninartige Substanz direkt zu erhalten, wenn er Tyrosin in salzsaurer Lösung einer vorsichtigen Oxydation mit chlorsaurem Kali unterwarf.

Sie mögen aus dem folgenden entnehmen, in wie sonderbaren Zickzackwegen die wissenschaftliche Erkenntnis sich oftmals emporarbeiten muß.

Da wollen wir denn die japanischen Lackarbeiten zum Ausgangspunkte wählen. Sie alle kennen ja die glänzend schwarzen Kästchen, die in höchst zierlicher Weise mit allerhand bunten Figürchen, japanischen Landschaften mit dem Berge Futsi-Yama und dergleichen bemalt sind. Der schöne, glänzende, tiefschwarze Lack kommt nun derart zustande, daß man etwa ein Hölzkästchen mit dem hellgelben Rindenharz des tonkinesischen Lackbaumes bestreicht. Man braucht das Kästchen dann nur einfach an der Luft stehen zu lassen, um das gelbe Harz in den glänzenden tiefschwarzen Lack umgewandelt zu sehen.

Für diese seltsame und auffällige Erscheinung hat sich nun der ausgezeichnete französische Biochemiker GABRIEL BERTRAND interessiert und herausgefunden, daß ein oxydatives Ferment dabei im Spiele ist, das gewisse phenolartige Substanzen unter Bildung schwarzer Produkte zu oxydieren vermag.

Pflanzliche Tyrosinasen.

Auch die Entdeckung, daß das Tyrosin durch Einwirkung oxydativer Fermente in dunkelgefärbte Produkte umgewandelt werden kann, verdanken wir GABRIEL BERTRAND. Dieser vermochte (z. T. gemeinsam mit BOURQUELOT) zu zeigen, daß die bekannte Tatsache des Nachdunkelns der Bruchflächen mancher Pilze auf die Umwandlung vorhandenen Tyrosins durch die Wirkung oxydativer Fermente zu beziehen ist. Solche »Tyrosinasen«[3]) sind in verschiedenen Arten von Russula, Boletus und anderen Pilzen, sowie auch (von dem Würzburger Hygieniker LEHMANN[4]) in vielen Bakterienarten gefunden worden. Auch bei höheren Pflanzen finden sie sich verbreitet, z. B. in Dahlien, Runkelrüben usw.

Taucht man Kartoffelblätter mit ihrem Stiele in eine einpromillige Chininlösung ein, so beobachtet man nach einiger Zeit eine entsprechend der Nervatur fortschreitende Schwärzung. Das kommt daher, daß das Chinin die Zellstruktur zerstört, dabei Tyrosinase aus den Zellen freimacht, die nunmehr ihrerseits zur Wirkung gelangt[5]).

---

[1]) O. v. FÜRTH, Über die Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe Habilitationsschr. Straßburg 1899.

[2]) V. DUCCESCHI, Rend d. Accad. dei Lincei, Rom (5), X, 3. März 1901.

[3]) **Ältere Literatur über Tyrosinasen:** J. H. KASTLE, The Oxidases, Hyg. Labor. Bulletin No. 59, Washington, Government Printing Office 1910

[4]) K. B. LEHMANN und SANO, Arch. f. Hygiene 1908, Bd. 67, S. 99.

[5]) F. BOAS und F. MARKENSCHLAGER, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 155, S. 197.

Tierische Tyrosinasen.

Was das Vorkommen von Tyrosinasen im Tierreiche betrifft, rührt die erste Nachricht über ein solches von WILHELM BIEDERMANN[1]) her, der das Vorkommen einer Tyrosinase im Darminhalte des Mehlwurmes (Tenebrio molitor) nachgewiesen hatte

Vor etwa 25 Jahren habe ich nun in HOFMEISTERS Laboratorium gemeinsam mit H SCHNEIDER eine Untersuchung der »Melanose« des Insektenblutes in Angriff genommen. Die Hämolymphe der Insekten ist nämlich, im Gegensatze zu dem Blute aller anderen Tierklassen, durch die sehr auffallende Eigentumlichkeit ausgezeichnet, daß die farblose oder schwach tingierte Flüssigkeit sich kurze Zeit nach Verlassen des Körpers schwarz färbt. Ich vermochte nun meine Neugierde dahin zu befriedigen, daß diese so seltsame Erscheinung durch die Wirkung einer »Tyrosinase auf ein im Insektenblute enthaltenes Chromogen bedingt ist. Mit Hilfe der Methode der fraktionierten Salzfällung konnte dieses Enzym unschwer aus dem Blute von Schmetterlingspuppen abgetrennt werden Eine Tyrosinlösung nahm auf Zusatz desselben erst eine rötliche, dann eine violette, schließlich eine tintig schwarze Färbung an und es kam zu einer Abscheidung dunkler Flocken, bei deren näherer Untersuchung mir die Ähnlichkeit derselben mit den natürlichen Melaninen auffiel.

Tyrosinase in d. Tintendrüse der Zephalopoden.

Diese Beobachtung brachte uns auf den Gedanken, ob nicht etwa, ganz allgemein gefaßt, die Bildung der naturlich vorkommenden melanotischen Pigmente auf die Einwirkung einer Tyrosinase auf zyklische Chromogene zu beziehen sei. Falls dieser Gedanke richtig war, mußte man erwarten, in Geweben, in denen eine besonders lebhafte Pigmentbildung sich vollzieht, die Gegenwart von Tyrosinasen nachweisen zu können. Nun gibt es sicherlich kein Organ, in dem sich eine lebhaftere Bildung von Melaninen vollzieht als die Tintendruse der Zephalopoden[2]). Sind doch diese Tiere, die sogenannten »Tintenfische«, von der Natur mit einem eigenen melaninbildenden Organe ausgestattet worden, dessen tintenartiges (aus einer Suspension von Farbstoffkornchen bestehendes) Sekret willkürlich entleert werden kann und durch die dunklen Wolken, welche es im Wasser bildet, dazu dient, das Tier den Blicken seiner Verfolger zu entziehen. Die Untersuchung dieser melaninbildenden Drüse auf Tyrosinase mußte also ein experimentum crucis auf die Richtigkeit meiner Vorstellungen uber fermentative Pigmentbildung abgeben. Ich bat daher meinen gerade an der zoologischen Station in Triest arbeitenden Freund, den bekannten Zoologen und Entwicklungsmechaniker HANS PRZIBRAM, die Tintendrüse von Sepien auf die Gegenwart von Tyrosinase hin zu untersuchen. Ich erinnere mich noch lebhaft, daß mir nicht oftmals im Leben eine wissenschaftliche Erkenntnis so viel Freude bereitet hat, wie die Mitteilung PRZIBRAMS[3]), derzufolge ein durch Verreiben mit Quarzsand bereiteter Auszug aus der Tintendrüse, mit Tyrosinlösung versetzt, bald eine safrangelbe bis orangerote, sehr schöne Färbung angenommen und sodann einen schwarzen Niederschlag abgesetzt hatte Die Beobachtung des Vorkommens einer Tyrosinase in der Tintendruse der Zephalopoden ist seitdem von vielen Seiten her bestätigt worden[4]).

---

[1]) W. BIEDERMANN, Pflügers Arch. 1898, Bd. 72, S. 105

[2]) **Literatur über das Tintensekret der Zephalopoden:** O. v. FURTH, Vergl. chem Physiol. Jena 1903, S. 369—373. — L. FREDERICQ, Handb. d. vergleich. Physiol, herausgeg v. WINTERSTEIN 1910, Bd 2, II, S 76 - 85.

[3]) O. v FURTH und H. SCHNEIDER, Hofmeisters Beitr. 1901, Bd 1, S. 241.

[4]) C. GESSARD, C. R Soc. de Biol. 1908, Vol 54, p. 1304. — C. NEUBERG, Biochem. Zeitschr 1908, Bd. 8, S. 383

Nachweis von Tyrosinasen in pigmentierten Tegumenten

Von hier aus bis zum Nachweise von Oxydationsfermenten in pigmentierten Tegumenten war nurmehr ein Schritt. Ein solcher Nachweis ist durch die Untersuchungen von DEWITZ, GESSARD, PHISALIX, DURHAM, MEIROWSKI und GORTNER für die Tegumente von Insektenlarven, Fröschen, Kröten, Säugetieren und Menschen erbracht worden[1]). Es hat sich bei ersteren ein gewisser Parallelismus zwischen dem zeitlichen Auftreten der Tyrosinase und der Pigmentbildung ergeben. Faktoren, welche, wie der Abschluß des Luftsauerstoffes, die Wirkung der Tyrosinase hindern, vermögen auch das Nachdunkeln der Tegumente hintanzuhalten. Bringt man z. B. junge helle Fliegenlarven derart unter Wasser, daß sie nur zum Teile davon bedeckt werden, so wird nur jener Teil des Korpers, welcher sich außerhalb des Wassers befindet, dunkel. Auch mit Öl überzogene Larven bleiben hell, ebenso Tenebriolarven in einer Stickstoffatmosphäre. MEIROWSKI fand in pigmentierter menschlicher und tierischer Haut eine Oxydase, die zwar nicht auf Tyrosin, wohl aber auf Suprarenin oxydierend einwirkt.

Der Nachweis des Vorhandenseins oxydativer Fermente in pigmentierten Tegumenten ist seither durch sehr zahlreiche Untersuchungen von HANS PRZIBRAM, LEONORE BRECHER und ihren Mitarbeitern, von GORTNER, ONSLOW, BATTELLI und STERN, RIDDLE u. a. jedem Zweifel entrückt worden. Bei Wirbeltieren wie bei Wirbellosen besteht ein Parallelismus zwischen dem Auftreten der Tyrosinase in den Tegumenten und der Pigmentbildung. Die Tyrosinase fehlt in der Haut der Albinos. In einer verdunnten Tyrosinlösung aufgezogene Salamanderlarven zeigen vermehrte Pigmentbildung. Alle Insekten enthalten reichlich Tyrosinasen oder aber Oxydasen, welche die leichter oxydablen Polyphenole zu oxydieren vermogen (z B. Hydrochinon oder Pyrogallol)[2]). Bestrahlung von Meerschweinchen mit natürlichem Sonnenlichte oder mit künstlicher Höhensonne soll eine Anreicherung ihrer Haut mit Phenolase herbeiführen[3]).

Zu interessanten biologischen Aufschlüssen haben im Zusammenhange mit diesem Probleme die systematischen Studien H. PRZIBRAMS[4]) (l. c.) und seiner Mitarbeiter (L BRECHER, J. DEMBOWSKI u. a.) über die experimentelle Beeinflussung der Puppenfärbungen des Kohlweißlings geführt

Durch eine vorsichtige Abschwächung des Fermentes durch Erwärmung kann man unter Umständen eine violettfärbende Tyrosinase in eine rosafärbende überführen. Vieles spricht dafür, daß die Rotfärbung der Haare rotköpfiger Menschen oder fuchsfarbener Pferde einer steckenge-

---

[1]) DEWITZ, C R Soc. de Biol 1902, Bd 54, S. 44. — C. GESSARD, Compt Rend 1904, Bd. 139, S 614 und frühere Arbeiten. — PHISALIX, C R Soc de Biol 1903, Vol. 58, p 17. — DURHAM. Proc. Roy Soc 1905, Vol 74 p 310 und Journ of Physiol. 1907, Vol 35, Proceed, XLVII — E MEIROWSKI (Hautklinik Neißer, Breslau), Zentralbl. f. Pathol 1909, Bd 20, S. 301. — R. A. GORTNER (Carnegie Inst Washington), Journ. of biol. Chem 1910, Vol 7, p. 365; 1911, Vol. 10, p 89, 113.

[2]) H. PRZIBRAM, L. BRECHER und Mitarb, Zahlr. Arb im Arch f Entwicklungsmechanik 1917—1921, Bd 43—48. Vgl. dort die Literatur — F BATTELLI und L STERN, Biochem. Zeitschr 1913, Bd. 56, S 59 — BANTA und GORTNER, Ohio Naturalist 13, 1913. — H. ONSLOW, Proc Roy. Soc. 1915, Bd. 89. — O. RIDDLE und V. K LA MER, Amer. Journ of Phys. 1918, Bd. 47, S. 103 u. a — Vgl auch FURTH, Probleme 1912 Bd 1, S. 530

[3]) J. WOHLGEMUTH, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163, S. 260.

[4]) Der Tyrosingehalt roter Haare ist mit 5,3%—6,2%, derjenige anderer Haare 4,3% gefunden worden (nach FOLIN und LOONEY). Die Vermehrung könnte auf eine mangelhafte Oxydation des Tyrosins zu beziehen sein. (K. KLINKE, Labor. v. Schmitz, Breslau), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S. 128.

bliebenen oder auf ein Nebengeleise geratenen Melaninbildung seine Entstehung verdanke[1]). Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch für das tierische Grün (z. B die Grünfärbung der Heuschrecken) Ähnliches gelten könnte.

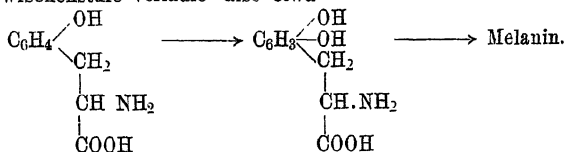
B. BLOCH[1]) hat das Dioxyphenylalanin $\begin{array}{l} C_6H_3(OH)_2 \\ | \\ CH_2\ CH\ NH_2\ COOH \end{array}$ (abgekürzt »Dopa«) als empfindliches Reagens auf melaninbildende Fermente empfohlen. Werden frische Gefrierschnitte aus Haut in eine wässerige Dopalösung eingelegt, so tritt die Melaninbildung nur in gewissen epithelialen Elementen auf. Die Dopareaktion bleibt nun aus, wenn es sich um die Tegumente albinotischer Tiere oder um die weißen Hautpartien gefleckter Tiere handelt. Sie ist hochgradig in pigmentierten Nävis, negativ in pigmentfreien Flecken der Vitiligo. Auch granulierte Leukozyten geben die Dopareaktion Das Chromogen in den Kokons mancher Schmetterlinge und Blattwespen ist nach H. PRZIBRAM und HASEBROEK[2]) nicht Tyrosin, sondern ähnelt der Dopa. Auch geben Flügeldeckenextrakte von Maikäfern mit Eisensalzen die für Dioxyphenole charakteristischen schönen Farbenreaktionen, (andererseits geben wässerige Flügeldeckenextrakte innerhalb einiger Minuten Braunfärbung, wenn man sie in Filtrierpapierstreifen, getränkt mit Tenebrioextrakten oder Raupenblut eintaucht[3]).

Nach B. BLOCH beruht das Ergrauen der Haare auf einem Schwunde der Dopaoxydase. Es wird nicht das früher pigmentierte Haar sekundär im Alter pigmentlos, sondern das pigmentierte Haar wird durch ein weißes ersetzt.

Kritik der Dopareaktion

Die Ansichten über Wesen und Bedeutung der Dopareaktion gehen heute noch recht weit auseinander

Es ist chemisch ohne weiteres verständlich, daß zweifach hydroxylierte Benzolderivate von katalytisch wirkenden oxydativen Agentien leichter angegriffen werden, als einfach hydroxylierte Benzolderivate. Tatsächlich soll die Oxydase der Haut nur befähigt sein, zweifach hydroxylierte Benzolderivate (wie das Brenzkatechin Adrenalin, Dioxyphenylalanin) nicht aber einfach hydroxylierte Benzolderivate zu oxydieren[4]). — Andererseits wird aber gegen die BLOCH'sche Dopatheorie der Einwand geltend gemacht, daß es sich bei der kutanen Dopareaktion überhaupt gar nicht um einen enzymatischen Vorgang handle, da auch gekochte und fixierte Gewebe die Reaktion zeigen Auch ist die Dopareaktion keineswegs etwa auf Epithelien beschränkt, dieselbe findet sich vielmehr auch in Leukozyten, Erythrozyten und Gefäßendothelien[5]) — Wenn auch, wie erwähnt, nach HANS PRZIBRAM die dunkle Ausfärbung mancher Puppenkokons von Schmetterlingen und Blattwespen auf die Gegenwart eines Dioxyphenols beruht, hält er es doch für unwahrscheinlich, daß die so vielfach bewiesene Bildung von Melanin aus Tyrosin regelmäßig über Dioxyphenylalanin als Zwischenstufe verlaufe also etwa

$$C_6H_4\begin{cases} OH \\ CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH\ NH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{cases} \longrightarrow C_6H_3\begin{cases} OH \\ OH \\ CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH.NH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{cases} \longrightarrow \text{Melanin.}$$

[1]) B. BLOCH, Zeitschr f. physiol. Chem 1917, Bd. 98, S. 226 Zeitschr. f exper. Med. 1917, Bd 5.

[2]) HASEBROEK, Fermentforsch. 1922, Bd 5 S. 1

[3]) SCHMALFUSS und WERNER (Hamburg), Ber. d. deutsch. chem Ges 1925, Bd. 58, S. 2763.

[4]) J. YAMASAKI (Chem. Abt. Virchow-Krankenh. Berlin), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147.

[5]) S KATSUNUMA, Transact of the Japanese Soc 1921, Vol 11, p. 185, vgl. auch: G. O. E LIGNAC (Leiden), Virchows Archiv 1923, Bd 240, S. 283.

Denn in den Hautextrakten von Wirbeltieren konnte Tyrosin häufig (wenn auch nicht immer), Dopa aber niemals nachgewiesen werden[1].

Für die Realität einer enzymatischen Reaktion (»Brenzkatechinase«) spricht die Tatsache, daß frische, mit Quarzsand verriebene Gefrierschnitte aus pigmentführender Haut das Verhalten von Oxyphenylbrenztraubensäure $C_6H_4 \langle {OH \atop CH_2.CO.COOH}$ und Dioxyphenylbrenztraubensäure $C_6H_3 \begin{matrix} OH \\ OH \\ CH_2.CO.COOH \end{matrix}$ gegenüber Eisenchlorid verändern, während gekochte Haut unwirksam erscheint[2].

Man kann die Dopareaktion auch intravital hervorrufen, wenn man auf eine exkoriierte Hautstelle einen mit Dopa getränkten Tupfer auflegt, der sich bei längerer Berührung, ebenso wie die Hautstelle, verfärbt[3].

Die Beobachtung einer Zunahme der Dunkelfärbung von Ratten bei Zulage von Kasein zu ihrer Nahrung stimmt mit der Annahme der Entstehung des Melanins aus einem der zyklischen Eiweißkomplexe überein.

Leider werden die Studien über die physiologische Bedeutung des Dioxyphenylalanins dadurch erschwert, daß dasselbe keineswegs leicht zugänglich ist[4].

Nachweis von Tyrosinasen in melanotischen Tumoren.

Der Nachweis einer Tyrosinase in melanotischen Tumoren, der mir (anscheinend infolge mangels an geeignetem Materiale) mißlungen war, ist später von GESSARD[5] und anderen erbracht worden. Es scheint, daß mehrfach hydroxylierte Phenole zum Nachweise geringer Mengen von »Tyrosinase« geeigneter sind als das Tyrosin selbst; so hat ALSBERG[6] das Brenzkatechin, NEUBERG[7] sowie JÄGER[8] das Suprarenin zum Nachweise eines oxydativen Fermentes in melanotischen Tumoren benutzt. MARTIN BENNO SCHMIDT beobachtete, daß durch Zusatz von Adrenalin (= Suprarenin) zu wenig pigmentierten Schnitten aus Melanosarkomen unter dem Deckglase eine dunkelschwarzbraune Färbung erfolgt. Tyrosinzusatz dagegen zeigte keinen nennenswerten Einfluß.

---

[1] H. PRZIBRAM, Arch f. mikrosk Anat und Entwickl-Mech. 1924, Bd 102, S. 624; Anzeiger d. Wiener Akad 1923, Nr. 17. — H. PRZIBRAM, S. KUNIO, LEONORE BRECHER, ebenda

[2] C. MONCORPS (München), Arch. f. Dermatol. 1924, Bd. 148, S. 2, Chem. Zentralbl. 1925, S. 859.

[3] F v. GROER, Zeitschr. f. exper. Med 1923, Bd 33, S 147.

[4] Die **Synthese des Dioxyphenylalanins** ist E. WASER und M. LEWANDOWSKI (Helvetica chim. acta 1924, Bd. 4, Ronas Ber. 10, S. 340) vom Tyrosin ausgehend, über das Nitrotyrosin (OH; NO_2; $-CH_2.CH.NH_2.COOH$) gelungen. Dieses wurde durch Zink und Salzsäure zu Aminotyrosin reduziert, letzteres wurde diazotiert und die Diazogruppe schließlich durch heiße Kupfersulfatlösung gegen ein Hydroxyl umgetauscht — In analoger Weise wurde vom Tyramin ausgehend ein Dioxyphenyläthylamin gewonnen. [E WASER und H. SOMMER, Helvet. chim acta 1923, Bd 6, S. 54, 199, Ronas Ber. 18, S. 426.] — K. HIRAI (Tokio), ist die Synthese des Dioxyphenylalanin, vom Vanillin ($CH_3.O-$; $HO-$; $-COH$) ausgehend, durch Kondensation mit Glykokoll ($CH_2.NH_2$ | $COOH$) und nachfolgende Reduktion mit HJ + P gelungen

[5] C. GESSARD, Compt. Rend. 1903, Vol. 138, p 1086.

[6] C. L. ALSBERG, Journ. of med. Research. 1906, Vol. 16, p. 117.

[7] C NEUBERG, Zeitschr. f Krebsforsch., 1909, Bd. 8, S. 95. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 8, S 383

[8] A. JÄGER (Frankfurt), Virchows Arch. 1909, Bd. 198, S. 62.

Durch Extraktion einer melanotischen Geschwulst vom Pferde mit Glyzerinwasser ist eine Lösung erhalten worden, welche sich mit Dopa, Brenzkatechin und Pyrogallol schwarz färbte und einen schwarzen Niederschlag gab[5]. Durch Ausziehen der Pigmenttumoren von Pferden mit physiologischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren des schwer filtrierbaren Extraktes mit Kieselguhr wurden farblose Fermentlösungen erhalten, die mit Suprarenin eine tiefschwarze Färbung annahmen. NEUBERG fand ein Melanomferment, das Tyrosin $C_6H_4 \langle {OH \atop CH_2-CH\,NH_2-COOH}$ nicht anzugreifen vermochte, dem daraus durch Kohlensäureabspaltung hervorgehenden p-Oxyphenyläthylamin $\langle {OH \atop C_6H_4-CH_2-CH_2 . NH_2}$ gegenüber wirksam.

In bezug auf die Melaninbildung in pathologischen Neubildungen hat ERNST FUCHS[6] die ältere Auffassung, derzufolge eine Durchtränkung mit ausgetretenem Blutfarbstoffe die Vorbedingung einer Pigmentbildung sein sollte, energisch zurückgewiesen. Jene Art von Pigment, welche in der Nachbarschaft von Blutextravasaten auftreten kann, unterscheidet sich auf den ersten Blick von dem echten, auf metabolischem Wege entstandenen Tumorenmelanine während das erstere alle Übergangsstufen von gelb zu rot und schwarz zeigen kann, sind schon die jungsten Melaninkörper schwarz gefärbt. »Es scheint eine Art von Infektion zu existieren,« sagt E FUCHS, »welche von den gefarbten Zellen auf die benachbarten ungefärbten ausgeubt wird, so daß auch die letzteren veranlaßt werden, auf metabolische Art Pigment zu erzeugen. Eine ähnliche Infektion scheint auch die Ursache zu sein, warum die sekundären Knoten in den inneren Organen gefärbt sind Dieselben entstehen durch Embolie mit Zellen der primären Geschwulst welche die Zellen der benachbarten Organe nicht bloß zur Vermehrung und Bildung von Geschwulstzellen anregen, sondern auf dieselben auch die Fähigkeit übertragen, Pigment zu bilden«. Auch V. RECKLINGSHAUSEN, BIRCH-HIRSCHFELD und eine Reihe anderer hervorragender Pathologen haben sich im Sinne der Annahme einer metabolischen Pigmentbildung ausgesprochen. KAPOSI hat darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn man bei einem Falle von Melanosarkomatose binnen wenigen Monaten mehrere Tausend blauschwarzer Knoten in allen Organen sich entwickeln sieht und (der Schätzung nach) einige Hundert Gramm Farbstoff neu entstehen, man gar nicht daran denken kann, diese riesige Pigmentbildung auf zerfallene rote Blutkörperchen zurückzuführen. Offenbar handelt es sich um einen durchaus perversen Stoffwechsel, bei dem das Eiweiß gewissermaßen zugunsten des Farbstoffes liquidiert wird.

Nach Angaben eines italienischen Autors[3] soll angeblich in Melanosarkomen Tyrosin reichlich vorkommen, das bei Zunahme des Pigmentes abnimmt. Angesichts der höchst mangelhaften Methodik der angestellten Versuche wird man aber derartigen Behauptungen wenig Wert beilegen können.

[1]) A. DE COULON (Straßburg), C. R. Soc. de Biol. 1920, Vol. 83. — I. MAWES, ebenda 1923, p. 263, 332.
[2]) E FUCHS, Das Sarkom des Uvealtraktes. Wien 1882, S. 123.
[3]) PRIMAVERA, Giorn. internazion. delle Scienze med. 1907, No 21.

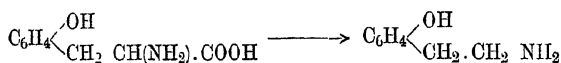
Wesen der Melaninbildung.

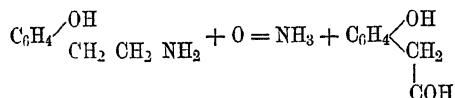
Es wäre sicherlich durchaus unbegründet, das Tyrosin als ausschließliche Muttersubstanz der Melanine hinzustellen. Es sind dabei auch andere zyklische Eiweißspaltungsprodukte im Auge zu behalten, die etwa nach vorausgegangener Hydroxylierung durch Tyrosinase in Melanin umumgewandelt werden könnten. Wissen wir doch z. B., daß die Homogentisinsäure ausgesprochen »melanogen« ist (Alkaptonurie!).

Es dürfte also auf Grund der mitgeteilten Erfahrungen nahe liegen, die Prozesse physiologischer und pathologischer Melaninbildung in zwei Phasen aufzulösen: 1. Die Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Eiweißmolekül, wobei an die Mitwirkung autolytischer Fermente gedacht werden könnte und 2. die Überführung dieser zyklischen Komplexe durch die Wirkung oxydativer Fermente in Melanine. Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß dieser Vorgang noch in manchen Fällen dadurch kompliziert wird, daß 3. akzessorische Gruppen (schwefelhaltige und eisenhaltige) Komplexe in den Kondensationsprozeß einbezogen werden.

Wirkungsmechanismus der Tyrosinasen.

Die Art und Weise, wie sich die oxydative Umwandlung von Tyrosin in Melanin vollzieht, ist nur recht unvollkommen bekannt. Als erste Phase der Reaktion soll sich angeblich eine Abspaltung von Kohlensäure vollziehen

$$C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2\,CH(NH_2).COOH} \longrightarrow C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2.CH_2\,NH_2}$$

Als zweite Phase soll sich ein oxydativer Vorgang anschließen:

$$C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2\,CH_2\,NH_2} + O = NH_3 + C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2-COH}$$

In einer dritten Phase soll der entstandene Oxyphenylazetaldehyd am Benzolkerne unter Elimination einzelner Wasserstoffatome oxydiert werden und schließlich in einer vierten Phase Kondensation der entstandenen intermediären Produkte zu Melanin erfolgen[1]).

Nun wäre es aber ein Irrtum, anzunehmen, daß dieser Vorgang wirklich exakt bewiesen sei. Das ist ganz und gar nicht der Fall. Wir wissen, daß bei Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosinlösung erst eine dunkelrosenrote Färbung entsteht, die dann in Violett übergeht, schließlich entsteht ein schwarzer Niederschlag[2]). Es scheint aber, daß nur die Bildung des roten Körpers auf einem enzymatischen Vorgang beruht und daß der Übergang desselben in Melanin sich auch ohne Ein-

[1]) Nach BACH, CHODAT SCHWEIZER u. a. Vgl. C. NEUBERG und GOTTSCHALK in Oppenheimers Handb. 1924, Bd. 4, S. 451. Nach H. ST. RAPER und A. WORMALL (Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 84 und 92) soll es sich gar nicht um eine primäre Desaminierung des Tyrosins handeln. Die Tyrosinase soll vielmehr, wahrscheinlich unter Bildung eines Orthochinons (Rotfärbung) am Kerne angreifen und dieses sich in ein farbloses Produkt umlagern, das dann in Melanin umgewandelt wird. Nach RAPER and SPECKMAN (Manchester), (Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 69, erhält man identische rote Produkte aus Tyrosin unter Einwirkung der Tyrosinase von Tenebrio molitor, Kartoffeln und Agaricusarten. — Nach E. ABDERHALDEN (mit Behrens, Fermentforsch. 1925, Bd. 8, S. 479) treten bei der Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin weder Tyramin noch Homogentisinsäure als Zwischenprodukte auf.

[2]) ROSS AIKEN GORTNER (Minnesota), Proc. Soc. exper. Biol. 1924, Vol. 21, p. 543. — Wendet man statt Tyrosin Tyrosol $C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2.CH_2.OH}$ an, so bleibt die Rosafärbung dauernd bestehen.

greifen eines Fermentes vollzieht Die Tyrosinasewirkung ist eine unimolekulare Reaktion[1], (wofern die Versuche unter strenger p_H-Kontrolle in Pufferlosungen ausgeführt werden).

Zusatz geringer Mengen von Aminosäuren befördert im allgemeinen die Melaninbildung. Wie kompliziert aber hier die Verhältnisse liegen, lehrt z B die Beobachtung, daß Lösungen von Glycyltyrosin sich mit tyrosinasehaltigen Russulaextrakten grün farben, bei Gegenwart von Prolin aber karminrot

Die komplizierte Auffassung mehrerer Autoren, die Tyrosinase sei ein Gemenge einer »Desaminase« und »Phenolase« und ihre Wirkung uberdies an die Anwesenheit eines »Kofermentes« geknupft, wird von CHODAT[2]) abgelehnt

Was den Reaktionsverlauf der Melaninbildung betrifft zeigen die Kurven, die man erhält, wenn man die Zeit als Abszisse, die gebildete Pigmentmenge als Ordinate aufträgt, einen ganz charakteristischen Verlauf, insofern dieselben nach steilem Anstiege umbiegen und sich asymptotisch der horizontalen Richtung mehr und mehr nähern[3]) Nach BACH gehorcht die Melaninbildung der allgemeinen Regel des Massenwirkungsgesetzes

Die Tyrosinase kann in ihrer Wirkung, außer durch Wasserstoffsuperoxyd, auch durch gewisse Katalysatoren verstärkt werden, so durch Ferrosulfat[4] und durch kolloidale Edelmetalle[5]). Es sind neuerer Zeit schwere Zweifel in bezug auf die »Spezifizität« der Peroxydasen geltend gemacht worden und es unterliegt keinem Zweifel, daß gewisse kunstlich darstellbare chemische Verbindungen durchaus befähigt sind, ganz analoge »Fermentwirkungen« zu entfalten Ähnliches gilt auch in bezug auf die Tyrosinasen, so ist das Eisentannat eine Substanz, die sich in gewisser Hinsicht wie ein oxydatives Ferment verhalt, im Gegensatze zu anderen Peroxydasen jedoch nicht nur Polyphenole, sondern auch Monophole sowie Tyrosin anzugreifen vermag[6]) Es ist immerhin wichtig, zu betonen, daß den Tyrosinasen ein gewisser Grad von Spezifitat zukommt Sie sind befähigt, Mono- und Polyphenole[7]) zu oxydieren; so, außer dem Tyrosin, das Brenzkatechin Suprarenin und die Homogentisinsäure, nicht aber das Phenylalanin, Indol und Prolin In Betreff der ihnen zugeschriebenen Wirkung auf das Tryptophan ist es zweifelhaft, ob diese nicht auf eine Beimengung von Oxytryptophan zu beziehen sei Auch tyrosinhaltige Polypeptide[8]) werden von den Enzymen in ähnlicher Weise unter der Bildung rot und rotbraun gefärbter Produkte und flockiger Melaninniederschläge oxydiert wie das Tyrosin selbst Versuche GESSARDS, der durch eine immunisatorische Bildung von »Antityrosinase« die Spezifizität der Tyrosinase beweisen wollte, vermochte ich (mit JERUSALEM)[9]) nicht zu bestätigen

Das Studium des Enzyms ist schon deshalb kein ganz leichtes, weil das letztere nicht allzu bequem zugänglich ist Ich habe dasselbe bei meinen Untersuchungen vielfach aus Agaricus meleus gewonnen, dem »Hallimasch«, der in Wien im

---

[1]) H St RAPER und A WORMALL, Abstr. Congr. Edinburgh 1923. Biochem Journ 1923, Vol. 17, p. 454

[2]) R CHODAT et F. WYSS, Compt. rend Soc. hist natur Genève 1922, Vol. 39, p. 22. Vgl. auch A BACH, Sammelreferat, Biochem Zentralbl 1909 Bd 9. — R. CHODAT. und K. SCHWEIZER, Biochem Zeitschr. 1913, Bd 57, S 430 — K SCHWEIZER, Tyrosinase et désamination; Thèse, Genève 1916. — FOLPMERS, Biochem. Zeitschr 1916, Bd 78

[3]) BACH, Ber d deutsch. chem. Ges 1906, Bd. 39, S 2120, 1908 Bd 41, S 221; 1909, Bd. 42, S 594. Vgl auch· CHODAT und STAUB, Arch Sciences Phys. Nat 1907, Vol 23, p 265 (zit. n. KASTLE, l. c). CHODAT, ibid., Vol 34, p. 178, 23 (zit BACH· FURTH und JERUSALEM, l c

[4]) DURHAM, Proc Roy Soc 1905, Vol 74, p 310

[5]) FOÀ und AGGAZZOTTI. Giorn Accad. med. di Torino 1907, Vol 13, p. 221.

[6]) STOCKLIN, Compt. Rend. 1908, Vol. 147, p 1489.

[7]) G. BERTRAND, Compt Rend 1908, Vol 145, p. 1352. NEUBERG, l. c.

[8]) E. ABDERHALDEN und GUGGENHEIM, Zeitschr. f. physiol Chemie, 1907, Bd. 54, S. 331; 1908, Bd 57, S. 329 — CHODAT und STAUB, Arch Sciences Phys. Nat. 1907, Vol. 24, p 172.

[9]) FURTH und JERUSALEM l c.

Spätherbste in großen Mengen auf den Markt gebracht zu werden pflegt. Mehrere Kilogramme der Pilze wurden mit Sand verrieben, mit Chloroformwasser extrahiert und die dekantierte Flüssigkeit mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag erwies sich tyrosinasehaltig. Die Fermentlösungen, ebenso wie tyrosinasehaltige Trockenpräparate waren wenig haltbar, auch wird die Tyrosinase schon von Brutofenwärme merklich geschädigt

Quantitative Bestimmung der Melanine.

Das Studium der Fermentkinetik der Tyrosinase hatte natürlicherweise die Bedingung zur Voraussetzung, die Menge des in einer Versuchsphase gebildeten Melanins quantitativ zu bestimmen Ich habe (mit JERUSALEM) zu diesem Zwecke zwei Methoden ausgearbeitet, Man kann die gebildete Melaninmenge entweder nach Sedimentierung mit Hilfe der Zentrifuge schätzen. Ein unvergleichlich höheres Maß von Genauigkeit und überdies die Möglichkeit, auch sehr geringe Melaninmengen in einer und derselben Probe zu verschiedenen Zeiten messend miteinander vergleichen zu können, bot uns die spektrophotometrische Methode Dieselbe gestattete einen Rückschluß auf die relative Menge des gebildeten Melanins, da ja bekanntlich zwischen der Konzentration einer Farbstofflösung und ihrem Extinktionskoeffizienten für einen bestimmten Spektralbezirk Proportionalität besteht Auf eine Bestimmung des Absorptionsverhältnisses, welches einen Rückschluß auf die absolute Melaninmenge gestattet hätte, haben wir uns angesichts des Fehlens einer entsprechenden reinen Standardlösung nicht eingelassen Ob dieser Methode gegenüber ein titrimetrisches Verfahren von BACH, welches auf der Tatsache beruht, daß Melanin durch verdünnte Permanganatlösung entfärbt wird, wirklich einen Fortschritt bedeutet, ist mir um so zweifelhafter, als es sich bei dieser Entfärbung des Melanins um einen komplizierten, seinem Wesen nach durchaus unaufgeklärten Vorgang handelt, die größere »Regelmäßigkeit« der gewonnenen Resultate könnte ebensogut in einer geringeren Empfindlichkeit der Methode begründet sein.

Überführung des Tyrosins in künstliches Melanin.

Die Umwandlung des Tyrosins in künstliches Melanin unter Einwirkung der Tyrosinase, die mit Hilfe obiger spektrophotometrischen Messungsverfahrens genaueren quantitativen Untersuchungen zugänglich gemacht werden konnte, erfolgt, unter Abgabe von Wasserstoff und Aufnahme von Sauerstoff, ohne eine wesentliche Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Kohlenstoff. Offenbar handelt es sich um einen oxydativen Kondensationsvorgang. Das künstliche Melanin zeigt in seinen Eigenschaften (Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen Eingriffen, Auftreten fäkulent riechender flüchtiger Fettsäuren und von »Melaninsäure« bei der Kalischmelze, charakteristisches Verhalten gegen Salpetersäure) mit dem Melanin (insbesondere dem Hippomelanin) weitgehende Übereinstimmung.

Die natürlich vorkommenden Melanine sind stets stickstoffhaltig. Es ist nun für die Frage der Herkunft der Melanine nicht uninteressant, daß es durch Oxydation verschiedener aromatischer Substanzen gelungen ist, N-freie Melanine zu erzeugen, die den natürlich vorkommenden Melaninen recht ähnlich sind. W. ELLER und KÄTHE KOCH[1]) haben durch Oxydation von Brenzkatechin, Hydrochinon und Phenol mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung und Fällung mit Säure »Huminsäuren« von der allgemeinen Zusammensetzung $C_{30}H_{20}O_{15}$ erhalten[2]). Ein analoges Produkt aus Tyrosin hat HEINLEIN (l c.) in meinem Laboratorium dargestellt[3]).

---

1) ELLER und W. KOCH, Ber. d chem Ges 1920, Bd. 53 S 1469.

2) Anmerkung: H. und M STOLTZENBERG-BERGIUS (Zeitschr. f physiol. Chemie 1920, Bd. 111, S 1), erhielten bei Oxydation von Tyrosin mit Ammoniumpersulfat nach weinroter Färbung einen ziegelroten Niederschlag von der Zusammensetzung $C_{30}H_{24}N_2O_{11}$. Das Produkt war also viel O-ärmer als obige Huminsäure. Vielleicht handelt es sich um eine Vorstufe, die erst bei Alkalienwirkung in Melanin übergeht

3) O. ADLER und W. WIECHOWSKI, Ber. d. chem Ges. 1922, Bd. 55, S. 3033. — O. ADLER, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 137; 1924, Bd. 148.

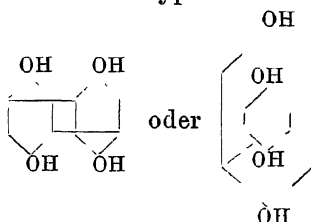
W. WIECHOWSKI und O. ADLER[1]) erhielten durch Oxydation zahlreicher aromatischer Substanzen (wie Benzol, Phenol, Chinon, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, Anilin, Pyrrol, Indol usw.) künstliche Melanine, wobei zunächst Produkte von saurem Charakter, Melanoidinsäuren, und erst bei Erhitzen auf hohe Temperaturen unter Anhydridbildung Melanine entstehen. Die Zahl der sich hier ergebenden unerforschten Strukturmöglichkeiten ist eine sehr große Wird z. B. Chinon längere Zeit mit Wasser gekocht, so wandelt es sich dabei in ein huminartiges Kondensationsprodukt $C_{12}H_8O_4$ um, möglicherweise vom Typus

OH OH

OH OH oder OH

OH

OH

OH

Vielleicht könnte es sich bei den natürlichen Melaninen um ähnliche Kondensationsprodukte handeln, wobei etwa aus Tyrosin und Dioxyphenylalanin intermediär Chinone entstehen.

R. A. GORTNER[2]) und seine Mitarbeiter, deren Forschungen wesentlich zur Klärung der einschlägigen Fragen beigetragen haben, gebrauchen den Ausdruck »Humine« auch für die bei der Säurehydrolyse von Proteinen auftretenden Melanoidine. Wenn man eine reine Tryptophanlösung mit Mineralsäure kocht, so entsteht kein »Humin«. Wohl aber tritt reichlich »Humin« auf, wenn neben dem Tryptophan noch ein Protein oder Kohlehydrat vorhanden ist Augenscheinlich stammt nach GORTNER das Humin der Proteinhydrolyse aus dem Tryptophankerne. Wird ein Eiweißstoff bei Gegenwart von Furfurol, Benzaldehyd oder Formaldehyd hydrolysiert, so nimmt die Menge des gebildeten Humins erheblich zu Wird Tryptophan mit Formaldehyd in saurer Lösung erhitzt, so geht ein erheblicher Teil seines N in die Form des säureunlöslichen Humins über. Die weiteren Untersuchungen GORTNERS und seiner Mitarbeiter ergaben, daß säureunlösliches Humin im wesentlichen aus Tryptophan, das bei der Proteinhydrolyse auftretende säurelösliche Humin im wesentlichen aus dem Tyrosin stamme[3]).

Der Vergleich der Relation zwischen C, H, N, O zwischen natürlichen Melaninen und dem Tyrosin

Tyrosin	C_9	H_{11}	N_1	O_3
natürliche Melanine . .	$C_{7-7,5}$	$H_{7,5-9,5}$	N_1	$O_{2,6-2,8}$

ergibt, anknüpfend an die Hypothese, daß das Tyrosin die Muttersubstanz der Melanine sei, daß es sich im wesentlichen um Abspaltung von ein oder zwei Kohlenstoffatomen und Wegoxydation von einigen

[1]) S. o. Seite 352, Anmerkung 3).

[2]) R. A GORNER mit M. J BLISH, G E. HOLM und C. KENEDY, Über die Herkunft des durch Säurehydrolyse aus Proteinen gebildeten Humins. I bis VI. Journ. of Biol. Chem. 1917, Vol. 26, p. 177; Journ. Amer. Chem. Soc. 1915, Vol. 37, p. 1630; 1917, Vol 39, p. 2477; 1917, Vol. 39, p 2734; 1920, Vol. 42, p. 632, 821, 2378. Chem. Zentralbl. 1915, II, S. 1616; 1918, I, S. 533; 1918, II, S. 193; 1920, III, S. 485; 1921, I, S 371.

Wasserstoffatomen ohne wesentliche Anreicherung des Oxydationsproduktes an Sauerstoff handeln dürfte[1].

Calorimetrische Untersuchungen an Melaninen

FRANZ VON HOEFFT[2] hat sich in meinem Laboratorium die Frage vorgelegt, welches Bild man sich von der oxydativen Umgestaltung des Chromogens in ein Melanin machen konne Handelt es sich um eine Beladung eines zyklischen Kernes mit zahlreichen Hydroxylen? oder aber, beschränkt sich die Arbeit des oxydativen Fermentes darauf, dem zyklischen Kerne einzelne Wasserstoffatome zu entziehen und so die Vorbedingungen für den Ablauf von Kondensations- und Polymerisationsvorgängen zu schaffen? Da drängte sich denn der Gedanke auf, ob nicht vielleicht die kalorimetrische Untersuchung geeignet sein könnte, das Studium der Melanine zu vertiefen Der Brennwert für die Gewichtseinheit des Benzols wird nämlich um so tiefer herabgedrückt, je mehr Hydroxyle eintreten. Benzol 10 000 Cal,→Phenol 7 800 Cal, Dioxybenzol (Brenzkatechin, Resorzin Hydrochinon) 6 200 Cal, Trioxybenzol (Pyrogallol) nur rund 5 000 Cal. Falls sich also z B. Tyrosin unter Einwirkung einer Tyrosinase in Melanin umwandelt und dabei, ohne sonstige weitgehende Veränderungen zu erfahren, in seinem zyklischen Anteile mit mehreren Hydroxylen beladen würde, so müßte das Melanin einen Brennwert aufweisen, der tief unter die Größenordnung des Tyrosinwertes fällt. Tatsächlich war aber der Brennwert sorgfältig gereinigten Melanins (5 500—5 900 Cal. für 1 g aschefreier Substanz) von derselben Größenordnung wie derjenige des Tyrosins (5 900).

Nachweis farbloser Chromogene.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, farblose Pigmentvorstufen in melaninbildenden Zellen direkt auf chemischem Wege zur Anschauung zu bringen. Beachtenswert sind die Arbeiten MEIROWSKIS[3] über postmortale Pigmentbildung in ausgeschnittenen Hautstücken. Wurden die letzteren mehrere Tage in der feuchten Kammer bei höherer Temperatur gehalten, so erfolgte eine Pigmentbildung, die am ausgesprochensten war, wenn die Haut von dunkelpigmentierten Individuen bzw. Hautstellen stammte. ERNST FUCHS[4] fand unter den von ihm operierten zahlreichen Fällen von Chorioidealsarkom ein solches, das nur teilweise pigmentiert, teilweise aber ungefärbt war. Stückchen des ungefärbten Teiles, mehrere Tage im Paraffinofen über Wasser bei 56° gehalten, wurden ganz schwarz, was offenbar so zu erklären ist, daß das in den ungefärbten Zellen enthaltene farblose Melanogen eine (durch Wärme, Feuchtigkeit und die Gegenwart katalytisch wirksamer Agentien beschleunigte) Umwandlung in Melanin erfahren hatte.

Durch Silberimprägnation werden unter gewissen Bedingungen nicht nur melanotische Pigmentzellen, sondern auch farblose fötale Zellen in gleicher Art geschwärzt, während dieses Vermögen beim Albinismus anscheinend fehlt. Dagegen soll in den Tegumenten albinotischer Ratten durch Behandlung mit Formalin und Wasserstoffsuperoxyd ein Chromogen nachweisbar sein.

LIGNAC[5] betont, daß dem normalen menschlichen Hautpigmentierungsvorgange ein Präpigment vorausgehe, das leicht oxydabel, lichtempfindlich und befähigt sei, eine Silbernitratlösung zu reduzieren. Wahrscheinlich sei das Präpigment ein Ortho- oder Paradioxybenzolderivat und entstehe

---

[1] H. HEINLEIN (Chem. Abt. Physiol. Inst. Wien), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 154, S. 31.

[2] F. VON HOEFFT (Chem. Abt. Physiol. Inst. Wien), Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 104, S. 1.

[3] MEIROWSKI, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1909, Bd. 2, S 438.

[4] E. FUCHS, Arch. f. Ophthalmol. 1910, Bd 77, S. 352—353.

[5] G. O E. LIGNAC, Virchows Archiv 1923, Bd. 240, S. 383.

das Melanin durch Polymerisation von chinoiden Stoffen. (Vgl. diesbezüglich auch KUTSCHERA-AICHBERGER[1]) und SACCARDI[2]) Die Behauptung, daß nicht nur Präpigmente, sondern auch fertige Melanine befähigt seien, ammoniakalische Silbernitratlösung zu reduzieren, konnte nicht bestätigt werden (HEINLEIN l. c.).

Beziehung der Nebenniere zur Pigmentbildung.

Ein besonderes Interesse nimmt die Pigmentbildung bei der Addisonschen Krankheit fur sich in Anspruch, die mit einer Entartung der Nebennieren in engem Zusammenhange steht. Unter den Symptomen dieser Erkrankung steht bekanntlich eine Pigmentanomalie im Vordergrunde, die »Bronzehaut«, welche den beklagenswerten Kranken das Aussehen, wenn nicht von Negern, so doch etwa dasjenige von Abessyniern oder Singhalesen gibt.

Ein gewisser Fortschritt ist vielleicht in bezug auf die Pathogenese der Bronzehaut zu verzeichnen. Daß tierische »Tyrosinasen« auch Suprarenin (= Adrenalin) unter Bildung dunkelgefärbter Produkte zu oxydieren vermögen, habe ich bereits im Hofmeisterschen Laboratorium beobachtet. Später hat NEUBERG gezeigt, daß ein aus einem melanotischen Tumor gewonnenes Ferment auf Suprarenin im Sinne einer Farbstoffbildung einwirkt. Wenngleich ich der Meinung bin, daß man viel zu weit geht, wenn man (wie es JÄGER tut[3]) das Suprarenin als Muttersubstanz für alle eisenfreien Pigmente des Organismus hinstellen will, liegt es doch sicherlich nahe, daran zu denken, daß das Suprarenin, direkt oder indirekt, irgend etwas mit der Pigmentbildung der »Bronzed Skin« zu tun habe, und zwar könnte man vermuten, daß eine Vorstufe des Suprarenins, welche unter normalen Verhältnissen im Nebennierenmarke in dieses letztere umgewandelt wird, wenn sie unter pathologischen Bedingungen dieser Umwandlung entgeht, sich nunmehr im Blute anhäuft und unter gewissen Umständen in der Haut oder in Schleimhäuten unter Mitwirkung von Enzymen einer oxydativen Umwandlung in »Melanin« unterliegt Neuere Versuche deuten nun tatsächlich darauf hin, daß sich ein Chromogen nach Lasion der Nebennieren in der Haut anhäufen kann.

Aus Untersuchungen von MEIROWSKI[4]), KÖNIGSTEIN[5]), BITTORF[6]) und BLOCH und LÖFFLER[7]) geht hervor, daß sich die Haut eines Addisonikers im Zustande erhohter Leistungsfähigkeit in bezug auf die Pigmentbildung befindet Es scheint, daß es sich nicht etwa um eine Vermehrung des oxydativen Fermentes, vielmehr um eine Anhäufung einer Pigmentvorstufe in der Haut handelt. Diese ist offenbar weder Tyrosin noch Adrenalin, sondern möglicherweise eine dem Dioxyphenylalanin nahestehende Substanz.

---

1) S OBERNDORFER, Die patholog. Pigmente. Ergeb. d. Allg. Path. und path. Anat. 1921, Bd 19, II, S 117. — H. KUTSCHERA-AICHBERGER, Frankfurter Zeitschr. f Pathol. 1922, Bd. 27, S. 21.

2) P. SACCARDI, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 132, S. 439; vgl. auch v. GROER, Ber ges. Physiol Bd V, S. 143

3) A. JÄGER, Virchows Arch 1909, Bd 198, S 62.

4) E. MEIROWSKI, Frankfurter Zeitschr. f Pathol. 1909, Bd 2, S 438.

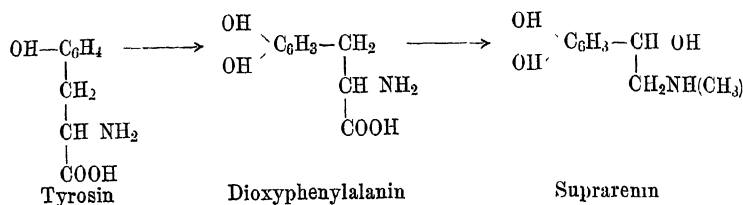
5) H. KONIGSTEIN, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr 17

6) A. BITTORF, (Med. Klin. Breslau), Arch. f. exper. Pathol. 1914, Bd. 75, S. 143.

7) BR. BLOCH und W. LÖFFLER (Basel), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 262.

Dieses Schema mag Ihnen den chemischen Zusammenhang klarmachen:

$$\begin{array}{ccc}
\begin{array}{l} OH{-}C_6H_4 \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad CH\ NH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array}
& \longrightarrow
\begin{array}{l} \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} > C_6H_3{-}CH_2 \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad CH\ NH_2 \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad COOH \end{array}
& \longrightarrow
\begin{array}{l} \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} > C_6H_3{-}CH\ OH \\ \qquad\qquad | \\ \qquad\qquad CH_2NH(CH_3) \end{array}
\end{array}$$

Tyrosin — Dioxyphenylalanin — Suprarenin

Wird die Haut eines Addisonikers mit der Quarzlampe bestrahlt, so ist die reichliche Pigmentbildung auffällig.

Höchst interessant ist eine Kriegsbeobachtung[1]) über akute vorübergehende Melanodermie. Ein Soldat war infolge Explosion einer Gasbombe bewußtlos geworden. Nach drei Tagen war sein ganzer Körper dunkelbraunschwarz. Bei der histologischen Untersuchung verhielt sich das Pigment wie gewöhnliches Epidermispigment Nach einiger Zeit erfolgte Abblassung zu dunkelbrünetter Färbung. Auch in Bologna ist ein Fall beobachtet worden, wo eine Frau infolge psychischen Schocks (Verurteilung zum Tode) tags darauf eine Addisonfärbung bekam. Vielleicht handelt es sich in diesen Fällen um eine akute Nebennierensuffizienz oder aber um eine Massenausschwemmung einer Vorstufe des Adrenalins in das Blut. Daß man »vor Ärger schwarz werden« kann, hat das Publikum ja schon immer angenommen. Die Wissenschaft hatte aber bisher von dergleichen keinerlei Kenntnis gehabt.

Melaninbildung aus Tryptophan und Pyrrol.

Von den im Eiweißmoleküle enthaltenen Komplexen sind drei, das Phenylalanin, Histidin und Prolin zur Melaninbildung sehr wenig disponiert Dagegen wissen wir, daß das Tryptophan in hohem Grade chromogen ist, und daß die Melanoidine, welche bei der Säurehydrolyse auftreten, dem Tryptophan entstammen (Gortner, Furth und Lieben) (s. o. S. 36). Die Farbenreaktion von Voisenet (Violettfärbung tryptophanhaltiger Proteine mit nitrithaltiger konzentrierter Salzsäure und Formaldehyd) kann sozusagen als Vorstufe der Melanoidinbildung gelten[2]). Man braucht übrigens Tryptophan nur in konzentrierter Salzsäure zu lösen, um zu sehen, wie sich dieselbe im Verlaufe einiger Wochen schwärzt. In manchen Fällen von Melanosarkomatose tritt im Harne ein »Melanogen« auf, d h. der Harn nimmt spontan, langsam beim Stehen, schneller bei Zusatz eines Oxydationsmittels eine schwarze Färbung an. Einige Versuche, die H. Eppinger seinerzeit in S. Fränkels Laboratorium ausgeführt hat, um ein derartiges Melanogen zu isolieren, deuten auf einen Zusammenhang mit dem Tryptophan hin[3]). Sollte sich diese Auffassung bestätigen, so dürften zweierlei Melanine in der Natur vorkommen solche, die sich vom Tyrosin und solche, die sich vom Tryptophan ableiten. Vielleicht können auch beide Aminosäuren gleichzeitig, vielleicht auch noch andere Aminosäuren bei der Melaninbildung beteiligt sein.

Angeli hat vermutet und P. Saccardi[4]) in einer langen Reihe von Arbeiten den Nachweis geführt, daß den Melaninen ähnliche Produkte (d. h. dunkelgefärbte amorphe Kondensationsprodukte von ähnlicher Beschaffenheit) auch aus dem Pyrrol und vielen Pyrrolderivaten entstehen können Die Entstehung eines Pyrrolringes

---

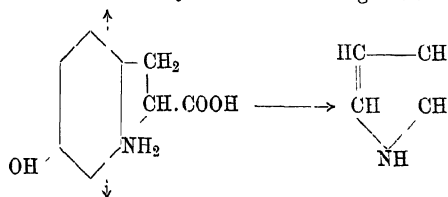
[1]) V. Blum, Wiener klin. Wochenschr. 1918, S. 315.

[2]) O. Fürth und F Lieben, Biochem Zeitschr. 1921, Bd. 116, S. 227.

[3]) H. Eppinger, Biochem. Zeitschr 1910, Bd 28, S. 181.

[4]) P. Saccardi. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 132, S. 443. — Atti Accad Lincei, Roma (2) 1915—1921, Vol. 24–31. — Lo Sperimentale, 1921, Vol. 75. — Gazz. chim. ital 1919, Vol 49, p. 201; 1920, Vol. 50, p. 1.

könnte sowohl aus dem Tryptophan, in dessen Indolring ja diese Atomanordnung vorgebildet ist, als auch aus dem Tyrosin nicht unbegreiflich erscheinen:

```
          ↑
        /  \
       /    \— CH2                      HC——CH
      |      |   |                      ||
      |      |  CH.COOH  ———→       CH      CH
      |      |  /                    \     /
       \     |/NH2                    \   /
  OH ' \   /                            NH
          ↓
```

Ob derartige Ringsprengungen und Umformungen sich allerdings im lebenden Organismus tatsächlich vollziehen, bedarf noch des Beweises. Daß sie sich auf dem Papiere konstruieren lassen, genügt nicht Man hat immerhin beobachtet, daß Hautextrakte, Extrakte aus Tintendrüsen und Geschwülsten Pyrrol in vitro zu schwärzen vermögen Bei Kaninchen (nicht bei Albinos) bewirkt Injektion gewisser Pyrrolderivate unter Umständen die Entstehung pigmentierter Hautflecke in vivo. Es ist zu beachten, daß durch Chromsäureoxydation, ähnlich wie aus Anilin »Anilinschwarz« entsteht, aus Pyrrol ein »Pyrrolschwarz« sich ableiten kann[1].

Melanogen im Harne.

Das Melaninproblem bietet dem Physiologen noch eine weitere sehr interessante Seite: die Ausscheidung eines »Melanogens« im Harne, die bei Melanosarkomatose innerer Organe, also bei reichlichem Melaninzerfalle im Stoffwechsel, gelegentlich zur Beobachtung gelangt Man bemerkt in solchen Fällen, daß der Urin bei Zutritt von Luft und Licht eine schwarze Färbung annimmt, welche Veränderung sich bei Zusatz oxydierender Stoffe (wie Kaliumbichromat und Schwefelsäure, Eisenchlorid u dgl) augenblicklich vollzieht[2]) Röntgenbestrahlung melanotischer Knoten führt zu einer sich auf mehrere Tage erstreckenden Ausscheidung von Melanin oder Melanogen im Harne[3]).

Es ist KOBERT[4]) gelungen, durch Injektion alkalischer Lösungen von Tumor- und Sepiamelanin die Ausscheidung eines melanogenhaltigen Harnes zu produzieren Mir[5]) selbst sind Versuche, durch intravenöse und intraperitoneale Injektion großer Mengen von alkalilöslicher Melaninsäure bei Tieren Melanogenausscheidung künstlich zu erzeugen, fehlgeschlagen. Es liegt dies vielleicht an der Natur des angewandten Melanins

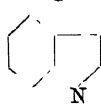
WIECHOWSKI[6]) hat durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Tyrosin bei Gegenwart von Ferrosulfat ein alkalilösliches Pigment erhalten, welches, intravenös beigebracht, die Blutgerinnung hemmte (vermutlich infolge Adsorption der Blutplattchen) und teilweise in den Harn überging

Ferner hat HANS EPPINGER[7]) im Laboratorium S FRÄNKELS Versuche ausgeführt, um das Melanogen aus dem Harne eines an Melanosarkomatose leidenden Kranken zu isolieren Dasselbe wurde aus der Fällung mit Merkurisulfat nach Zerlegen, Einengen im Vakuum unter Sauerstoffabschluß, schließlich nach Umfällung aus Methylalkohol durch Äther in Form einer aus feinsten Nadeln bestehenden hygroskopischen Kristallmasse erhalten Die so erhaltene Substanz ergab, außer der charakteristischen Dunkelfärbung durch Oxydationsmittel, einige dem Tryptophan eigentümliche Farbenreaktionen sowie die Reaktion von THORMÄHLEN (d h Violettfärbung durch Nitroprussidnatrium und Lauge, die nach Ansäuern mit Essigsäure in ein prachtvolles Blau umschlägt) und lieferte bei trockener Destillation

---

[1]) P. RONDONI, Biochem Zeitschr. 1926, Bd. 169, S 149.

[2]) **Literatur über Melanogen im Harne:** O v FÜRTH, Zentralbl f allgem Pathol 1904, Bd. 15, S. 638—640. — R. v. ZEYNEK, Der Harn, Handb, herausgegeben von C. NEUBERG, S. 893—895. J Springer, Berlin 1911.

[3]) J. BORAK und DRIAK (Wien), Strahlenther. 1926, Bd. 21, S 550; Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 10.

[4]) R. KOBERT, Über Melanine. Wiener Kinik 1901, Bd. 27

[5]) O. v FÜRTH und E JERUSALEM, Hofmeisters Beitr. 1907, Bd. 10, S. 130.

[6]) W. WIECHOWSKI, Prager med. Wochenschr. 1914, Bd. 39, S. 25.

[7]) H. EPPINGER, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 181.

Pyrrol Die Analyse deutet angeblich auf die Formel $C_6H_{12}N_2SO_4$ hin Der Schluß, daß es sich um eine N-Methylpyrrolidinoxykarbonsäure handelt, die in Form einer Ätherschwefelsaure vorliege und an einer sauren Gruppe amidiert ist, erscheint schon angesichts des Mangels von Kontrollanalysen als verfruht Das Chromogen scheint sich vom Tryptophankomplexe des Eiweißmolekuls abzuleiten EPPINGER hat den Versuch gemacht, durch Verwertung der Nitroprussidreaktion auf kolorimetrischem Wege den Einfluß der Nahrung festzustellen Während Tyrosin- und Phenylalaninzufuhr ohne Wirkung blieben, vermochte Tryptophanfütterung die Melanogenausscheidung auf das Dreifache zu steigern Der Befund wird in der Art gedeutet, daß der Organismus nur imstande ist, den Sechsring des Indolkomplexes

$$\text{im Tryptophan} \quad \underset{N}{\text{(Indolring)}} \!-\! CH_2 \!-\! CH.NH_2 \!-\! COOH$$

zu zerstören, der Pyrrolring soll erhalten bleiben und schließlich (angeblich nach Methylierung, Hydroxylierung, Paarung mit einer Ätherschwefelsäure und Amidierung) im Harne als Melanogen zum Vorscheine kommen. Sei dem wie immer, so ist immerhin — und das ist für uns vorderhand das Interessante — ein Zusammenhang zwischen dem Harn-Melanin und dem Tryptophankomplexe im Eiweißmolekul in Erwägung zu ziehen. Ein vereinzelter Fall von Melanurie (bei Darmtuberkulose) ohne Vorhandensein eines melanotischen Tumors[1] erscheint unter diesem Gesichtspunkte nicht vollkommen unverstandlich

FEIGL und QUERNER[2] haben bei einem Falle von Melanurie den Harn mit Merkurisulfat bei schwefelsaurer Reaktion gefällt und die abgetrennte Fällung mit Schwefelwasserstoff zerlegt Die Fraktion soll angeblich Tryptophan enthalten haben, sie gab die Diazoreaktion, sowie die Reaktion nach THORMAHLEN und auch diejenige mit Dimethylamidobenzaldehyd

Ein von BRAHN[3] bei einem Falle von Melanosarkomatose aus dem Harne gewonnenes Melanin hat sich als schwefelfrei erwiesen.

Überblicken wir zum Schlusse unserer heutigen Wanderung den langen zurückgelegten Weg, so sehen wir, daß die Gesamtheit der vorliegenden Erfahrungen durchaus zugunsten jener Lehre spricht, welche ich vor Jahren aufgestellt habe. Wir dürften also wirklich in der Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Eiweißmoleküle und der fermentativen Oxydation das Wesen der Melaninbildung richtig erfaßt haben.

---

[1] J. GNEDZA, Deutsche med. Wochenschr. 1908, S 1189
[2] J. FEIGL und QUERNER, Deutsch Arch. f. klin Med. Bd 123, S 197.
[3] B BRAHN (Pathol. Inst Berlin), Virchows Arch. 1924, Bd. 253. S 631.

XXVI. Vorlesung.

Die Galle und ihre Bestandteile.

Wir wollen nunmehr zu der Betrachtung »parenchymatösen Organe« übergehen und da müssen wir unsere Aufmerksamkeit zunächst der Leber zuwenden Man könnte angesichts ihrer dominierenden Bedeutung für zahlreiche Stoffwechselvorgänge ganz wohl bei Besprechung dieses Organes einen großen Teil der Ernährungslehre einbeziehen. Das soll aber hier nicht geschehen, sondern die Leber zunächst nur als sekretbereitendes Organ betrachtet werden.

Die Leber- und die Blasengalle zeigen ein ganz verschiedenes Verhalten. Die Galle ist nämlich ein Gemenge des Sekretes der Leberzellen einerseits, der schleimigen Absonderung der Gallenblase und der Gallengänge andererseits Während die Lebergalle meist dünnflüssig erscheint, zeigt die Blasengalle infolge Eindickung und Schleimbeimengung in der Regel eine mehr zähe Beschaffenheit, sie enthält mehr oder minder reichliche Mengen eines Muzins oder eines muzinartigen Nukleoalbumins.

Die Hauptbestandteile der Galle sind: Gallensaure Salze, Gallenfarbstoffe, Cholesterin, Lipoide (zu denen Neutralfette, Seifen, Lezithide und Phosphatide verschiedener Art gehören) und jene Mineralstoffe, die man als typische Serumbestandteile in allen Gewebssäften und Sekreten findet.

Gallensäuren.

Glyko- und Taurocholsäure

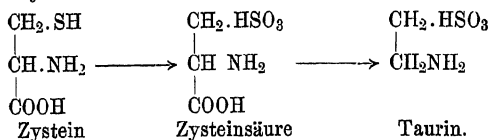
Unter den Bestandteilen der Galle stehen neben den Gallenfarbstoffen die Gallensäuren im Vordergrunde. Die Erkenntnis ihrer chemischen Konstitution gehört daher zu den wichtigsten Problemen der Physiologie. Seit mehr als 50 Jahren haben zahlreiche Biochemiker ihre Kräfte an dieser Aufgabe erprobt, die auch heute noch ihrer definitiven Lösung harrt.

Die typischen Gallensäuren der Säugetiergalle sind die Glykocholsäure und die Taurocholsäure[1]), zwei gepaarte Säuren, welche durch Einwirkung hydrolytischer Agentien in ihre Komponenten zerfallen. Diese sind auf der einen Seite die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$, auf der andern Seite das Glykokoll und das Taurin. Von diesen Komponenten ist nur die Cholsäure für die Galle spezifisch. Das Glykokoll und das Taurin da-

---

1) **Literatur über die Chemie der Gallensäuren:** O. Hammarsten, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1910, Bd 2, S 644 — F Samuely, Handb d. Biochem 1909, Bd. 1, S 820—838 — E. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem.. 2 Aufl 1908, S 683 — O Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. 1910, 7. Aufl. S. 390—400. — F. Knoop, Biochem. Handlexikon 1911, Bd 3, S. 310—330. — A. Fodor, ebenda 1914, Bd. 8, S. 494—506. — O. Dalmer, Oppenheimers Handb 1924, Bd. 1, S. 137—152. — Ferner in Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, 1. Aufl., Teil 6: A. Windaus, S. 208 bis 210. O. Hammarsten, S. 211—219. — B. Borsche, S. 211—248 und 795—815.

gegen sind Eiweißderivate. Während das Glykokoll bekanntlich ein direktes Eiweißspaltungsprodukt ist, gehört das Taurin nicht zu den bei der hydrolytischen Spaltung des Eiweißmoleküls unmittelbar auftretenden Bruchstücken desselben. Doch ist durch die (im Hofmeisterschen Laboratorium ausgeführten) Untersuchungen FRIEDMANNS[1]) und von BERGMANNS[2]) sichergestellt worden, daß das Taurin, mit einem Eiweißspaltungsprodukte, dem Zystein zusammenhängt

$$\begin{array}{ccccc} CH_2.SH & & CH_2.HSO_3 & & CH_2.HSO_3 \\ | & & | & & | \\ CH.NH_2 & \longrightarrow & CH\ NH_2 & \longrightarrow & CH_2NH_2 \\ | & & | & & \\ COOH & & COOH & & \\ \text{Zystein} & & \text{Zysteinsäure} & & \text{Taurin.} \end{array}$$

Ebenso wie man in vitro das Zystein durch Oxydation in Zysteinsäure und diese durch Kohlensäurespaltung in Taurin überführen kann, vermag auch der Organismus offenbar eine analoge Überführung zu bewerkstelligen. Zum mindesten bewirkte gleichzeitige Zufuhr von Zystein und Cholsäure vermehrte Ausscheidung von Taurocholsäure in der Galle eines Hundes, dem dieses Sekret durch eine Fistel nach außen abgeleitet wurde.

Merkwürdigerweise begegnen wir diesem Nebeneinander von Glykokoll und Taurin noch auf einem anderen, allerdings recht abgelegenen physiologischen Gebiete. Die vergleichende Biochemie belehrt uns darüber, daß diese beiden Substanzen, welche nicht zu den typischen Extraktivstoffen des Wirbeltiermuskels gehören, sich in auffallend großen Mengen in den Muskeln mancher Mollusken finden: so hat man in der Muskulatur mancher Muscheln viel Glykokoll, in derjenigen der Kopffußler viel Taurin gefunden[3]).

Atypische Gallensäuren.

Die Regel, daß die Wirbeltiergalle Glykocholsäure oder Taurocholsäure oder aber beide Säuren enthält, gilt nicht ohne Ausnahmen. Eine solche hat HAMMARSTEN[4]) entdeckt, als er die Galle verschiedener Fische, insbesondere diejenige des Haifisches Scymnus borealis untersuchte Da stellte es sich denn heraus, daß die Galle der bisher untersuchten Plagiostomen statt der gewöhnlichen gepaarten Gallensäuren Schwefelsäureester enthält, die durch hydrolytische Spaltung in Schwefelsäure und in »Scymnole« zerfallen Letztere sind Substanzen von anscheinend alkoholischem Charakter, welche durch ihre Fähigkeit, die Pettenkofersche Reaktion zu geben, ihre Zugehörigkeit zur Cholsäurereihe verraten, andererseits aber in manchen ihrer Farbenreaktionen auch an das Cholesterin erinnern HAMMARSTEN schreibt dem α-Scymnol die Zusammensetzung $C_{27}H_{46}O_5$, dem β-Scymnol die Formel $C_{22}H_{50}O$ zu, von denen die erstere der Cholesterinformel $C_{27}H_{46}O$ recht nahe steht Ich erwähne dies ausdrücklich, weil die Existenz von Beziehungen zwischen den Cholsäurederivaten und dem Cholesterin nunmehr erwiesen ist[5]). Bemerkenswerterweise enthält die Haifischgalle daneben weder typische Gallensäuren noch Cholesterine[6]).

---

[1]) E. FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 3, S. 1; ebenda Bd 3, S. 184, 1903, Bd. 4, S. 486.

[2]) G. v. BERGMANN, Hofmeisters Beitr. 1904, Bd 4, S. 192.

[3]) Vgl. **Literatur** bei O. v FURTH, Vergl. chem. Physiol. der niederen Tiere. Jena 1903, S. 437.

[4]) O. HAMMARSTEN, Zeitschr. f physiol Chem. 1898, Bd. 24, S. 323.

[5]) A. WINDAUS, Ber d. deutsch. chem Ges. 1909, Bd. 41, S. 2558.

[6]) Wohl aber enthält sie (vgl. S. OIKAWA, Tokyo Journ of Biochem. 1925, Vol. 5, p. 63) das Leberfett verschiedener Haifische, einen ungesättigten Kohlenwasserstoff SQUALEN, etwa $C_{29}H_{48}$, möglicherweise ein hydriertes Triterpen (TSUJIMOTO, CHAPMANN, MAJIMA und KUBOTA).

Es sind außerdem noch eine große Anzahl atypischer Gallensäuren beschrieben worden, man hat solche aus der Galle des Schweines, des Nilpferdes, der Nagetiere, des Eisbären, des Walrosses, der Seehunde und der Gans dargestellt und, so gut es eben ging, analysiert und charakterisiert[1]. Insbesondere den sorgfältigen Untersuchungen HAMMARSTENS[2]) gebührt hier ruhmende Erwahnung.

Neben Säuren mit 24 Kohlenstoffen finden sich solche mit 27, aber auch solche mit nur 22, 18, 19 Kohlenstoffatomen, und immer wieder treten Glykokoll und Taurin als typische Paarungsprodukte auf.

Darstellung der Cholsaure.

Als Paradigma der Gallensäuren muß uns die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ gelten, welche am bequemsten zugänglich ist und daher das Ausgangsmaterial für die Mehrzahl der einschlägigen Untersuchungen bildet. Es mag mir daher gestattet sein, über das ihrer Darstellung zugrunde liegende Prinzip einige Worte zu sagen. Dieselbe beruht darauf, daß ein größeres Gallenquantum mit starker Lauge anhaltend gekocht wird, um eine vollständige Spaltung der gepaarten Gallensäuren in ihre Komponenten zu erzielen. Säuert man sodann mit Salzsäure an, so fallt die rohe Cholsäure in Form zäher Klumpen aus, die leicht abgetrennt werden können. Die Reindarstellung der Cholsäure beruht nun auf ihrer Eigenschaft, sich beim Verreiben mit Alkohol zu einem schön kristallisierenden, ein Molekül Kristallalkohol enthaltenden Produkte zu vereinigen, das durch weiteres Umkristallisieren leicht rein erhalten werden kann. Zuweilen stößt man aber bei der Darstellung auf erhebliche Schwierigkeiten, namentlich, wenn man dieselbe in den Sommermonaten vornimmt, insofern sich die Rohsäure einer Umwandlung in das kristallisierte Alkoholat beim Verreiben mit Alkohol unzugänglich erweist. Es war daher fur die Gewinnung der Cholsäure eine Beobachtung von PREGL[3]) von besonderer Wichtigkeit, der gefunden hatte, daß man die Rohsäure kristallisierbar machen kann, wenn man durch Fällung ihrer Lösung mit Bariumchlorid kristallisationshemmende Beimengungen entfernt. Einen weiteren methodischen Fortschritt bedeutet der Vorgang von LANGHELD[4]). Wird namlich eine alkoholische Losung der Rohsäure mit Natronlauge anhaltend erwarmt, so scheidet sich das cholsaure Natron, wenn die Versuchsbedingungen zweckmäßig gewählt werden, in Form von Kristallnadeln ab und es gelingt dann ohne weiteres, die aus dem Natriumsalz freigemachte Cholsäure aus Alkohol kristallisiert zu erhalten.

PREGL[5]) geht zur Isolierung der Cholsäure derart vor, daß er nach Zerkochen der Galle mit Natronlauge zunächt mit Äther ausschüttelt und Fettsäuren u. dgl. dadurch von vornherein entfernt. Er erzielt so durch Fällung mit Eisessig und Salzsäure die Abscheidung eines direkt kristallisationsfähigen Säuregemenges, welches aus Cholsäure, Choleinsäure und Desoxycholsäure besteht. Durch Alkoholbehandlung sowie durch Einfügung des Langheldschen Verfahrens gelingt es so, die Cholsäure auch aus »Sommergalle«, deren Verarbeitung sonst besondere Schwierigkeiten darbietet, leicht zu isolieren.

OLOF HAMMARSTEN hält es nicht für zweckmäßig, die schleimhaltige Rohgalle direkt mit Natronlauge zu zerkochen. Hierbei entstehen aus dem Gallenschleime nicht unbedeutende Mengen von Zersetzungsprodukten,

---

1) **Literatur:** F. SAMUELY, Handb d Biochem. 1909, Bd 1, S. 832

2) O HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol Chem. 1909, Bd 61, S 454; 1910, Bd. 68, S 110; 1911, Bd. 74, S 123 und frühere Untersuchungen.

3) F. PREGL, Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. Oktober 1902, Bd 111, IIb

4) K. LANGHELD, Ber d. deutsch chem. Ges. 1908, Bd 41, S. 380.

5) F. PREGL und H. BUCHTALA, Zeitschr. f. physiol Chem. 1911, Bd. 74, S 198.

welche die Kristallisation der Cholsäure erschweren. Es sei daher besser, die Galle zunächst durch Alkohol schleimfrei zu machen und erst dann mit Lauge zu kochen[1]).

Desoxycholsäure und Choleinsäure

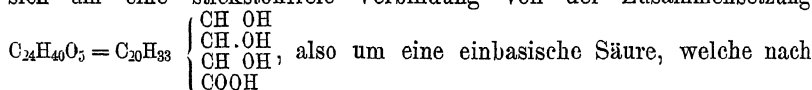
Wir finden der Cholsäure in der Galle zwei treue Gesellen zugesellt. Der eine davon ist die Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$, von der Cholsäure durch ein Minus von einem alkoholischen O unterschieden. Der andere Begleiter aber ist die Choleinsäure, deren Rätsel WIELAND[2]) dahin aufgeklärt hat, daß es sich um eine Komplexverbindung, zusammengesetzt aus 8 Mol. Desoxycholsäure und 1 Mol. Palmitinsäure oder Stearinsäure oder Ölsäure, handelt. Damit hängt vielleicht die wichtige Rolle zusammen, welche die Galle bei der Lösung und Verdauung der Fette spielt. Wir wissen, wie schwer dieselbe geschädigt erscheint, sobald etwa bei einem Verschlusse des Gallenganges der Galle der Zutritt zum Darme verwehrt ist.

In diesem Zusammenhange ist es interessant, daß auch das Lezithin befähigt ist eine sehr innige Verbindung mit der Cholsäure einzugehen. Die Firma C. H. BOEHRINGER[3]) hat kürzlich ein Patent auf eine derartige Verbindung genommen, offenbar in der Absicht, dieselbe als gallentreibendes Mittel praktisch zu verwerten. Die Verwandtschaft ist eine so starke, daß man die Doppelverbindung von Lezithin und cholsaurem Natron beliebig oft aus Alkohol und Äther umfallen kann, ohne den Lezithingehalt zu ändern.

Ein anscheinend normaler, jedoch nur in sehr geringen Mengen vorkommender Gallenbestandteil scheint die aus Rindergallensteinen isolierte Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3$, (Monoxycholansäure) zu sein[4]). Die in der Gänsegalle in überragender Menge enthaltene Gallensäure (Chenodesoxycholsäure ist $C_{24}H_{40}O_4$[5]).

Eigenschaften der Cholsäure.

Was nun die Eigenschaften der Cholsäure betrifft, handelt es sich um eine stickstofffreie Verbindung von der Zusammensetzung

$$C_{24}H_{40}O_5 = C_{20}H_{33}\begin{cases} CH\cdot OH \\ CH\cdot OH \\ CH\cdot OH \\ COOH \end{cases},$$

also um eine einbasische Säure, welche nach WIELAND drei sekundäre Alkoholgruppen enthält. Sie kristallisiert aus Alkohol mit einem Molekül Kristallalkohol in schönen, farblosen, rhombischen Tetraedern oder Oktaedern. Ihre Alkalisalze sind in Wasser löslich. Konzentrierte Lösungen derselben sind mit Bleiazetat oder Bariumchlorid fällbar.

Die Cholsäure gibt die altberühmte schöne Pettenkofersche Farbenreaktion. Wird eine cholsäurehaltige Flüssigkeit mit ein wenig Rohrzuckerlösung und dann vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure ver-

---

[1]) OLOF HAMMARSTEN, Darstellung der Gallensäuren und ihrer wichtigsten Abbauprodukte und ihr Nachweis. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1925, Abt. I, Teil 6, S. 217 bis 248.

[2]) H. WIELAND und H. SORGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1916, Bd. 97, S. 1 und Bd. 98, S. 59. — In ähnlicher Weise wie hohe Fettsäuren können auch aromatische Substanzen wie Benzoesäure, Phenol, Naphthalin, Cholesterin, Kampher an Desoxycholsäure angelagert werden. Auch gepaarte Desoxycholsäure in der Galle hat diese Fähigkeit. So erklärt sich vielleicht die Resorption an sich schwerlöslicher Stoffe (wie unverseiften Fettes oder des Chinins als freier Base). Auch die Cholsäure zeigt in ihren Alkalisalzen die Fähigkeit, zahlreiche wasserunlösliche Stoffe zu kombinierten Salzen zu lösen.

[3]) C. H. BÖHRINGER, D. R. P. 399148. Chem. Zentralbl. 1924, III, S. 1515.

[4]) H. WIELAND und P. WEYLAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 110, S. 123. — Die Fellinsäure von SCHOTTEN und LASSAR-COHN scheint unreine Choleinsäure zu sein. — Die der Desoxycholsäure isomere Hyocholsäure ist $C_{24}H_{40}O_4$. — A. WINDAUS, Zeitschr. f. angew. Chem. 1923, Bd. 36, S. 309.

[5]) A. WINDAUS und Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 140, S. 177.

setzt, so tritt eine kirschrote Färbung auf. Dieselbe wurde früher meist als eine Furfurol-Reaktion bezeichnet; es scheint sich aber eher um eine Reaktion des Methyloxyfurfurols (etwa $OH\,H_2C-C\langle\;CH{=}CH\;\rangle C{-}COH$, Ring über O geschlossen) oder einer ähnlichen Verbindung) zu handeln, die aus Lävulose enstanden ist[1].

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Cholsäure mit schön grüner Fluoreszenz. Sehr charakteristisch ist ihre lockere blaue Additionsverbindung mit Jod. Werden wenige Zentigramme Cholsäure in einem halben Kubikzentimeter Alkohol gelöst und mit 1 Kubikzentimer n/10 Jodlösung versetzt, sodann allmählich Wasser hinzufügt, so scheiden sich massenhaft dunkle miskroskopische, im durchfallenden Lichte blau erscheinende Nädelchen ab.

Der Nachweis der Gallensäuren beruht meist auf der Pettenkoferschen Reaktion, auf die man auch ein quantitatives Bestimmungsverfahren zu gründen versucht hat, das allerdings noch einer Erprobung bedarf[2]. Eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren in menschlichem Duodenalsafte, wie er mit Hilfe der Sonde gewonnen wird, soll in der mit Alkohol enteiweißten Galle durch eine Kombination des Van Slyke-Verfahrens und der Schwefelbestimmung möglich sein, wodurch die Aminogruppen des Glykokolls und Taurins, sowie der Schwefelgehalt des letzteren erfaßt werden[3]. Um Gallensäuren im Harne nachzuweisen, hat man auf die Eigentümlichkeit derselben zurückgegriffen, die Oberflächenspannung des Wassers, in dem sie gelöst sind, stark herabzusetzen. Auf die Oberfläche des Harnes gestreute Schwefelblumen sinken schnell zu Boden, wenn Gallensäuren vorhanden sind, sonst schwimmen sie an der Oberfläche. Die Oberflächenspannung des Harnes wird von Gallensäuren noch in einer Verdünnung 1:40000 erniedrigt. Kein anderer normaler oder pathologischer Harnbestandteil soll eine ähnliche Wirkung haben. Obige Harnreaktion soll nun bei Leberkrankheiten positiv werden[4].

Gallensäuren der menschlichen Galle

Während die Rindergalle seit einem Jahrhunderte immer und immer wieder analysiert worden ist, ist die uns in erster Linie interessierende Menschengalle[5] auch heute noch wenig studiert. Nach WIELAND ist die Menschengalle durch ihren hohen Gehalt an Desoxycholsäure ausgezeichnet. Das Verhältnis $\frac{\text{Desoxycholsäure}}{\text{Cholsäure}}$ beträgt in der Menschengalle $^1/_3$, in der Rindergalle dagegen $^1/_8$. WIELAND hat ganz kürzlich in der Menschengalle eine neue Gallensäure entdeckt, die der Desoxycholsäure isomer ist und die er »Anthropodesoxycholsäure« getauft hat. Sie bildet prächtig kristallisierende Salze und fällt aus Essigäther in weichen, biegsamen Kristallnadeln von gallertiger Beschaffenheit aus. Außer diesem höchst charakteristischen äußeren Habitus ist die neue Gallensäure auch durch eine schöne Farbenreaktion mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure ausgezeichnet.

---

[1] Vgl. Vorl. 8, S. 96, Mediz. Wochenschr. 1924, Bd. 54, S. 141.

[2] E. HERZFELD und A. HAEMMERLI, Schweizer Medizin. Wochenschr., Bd. 54, S. 141. Chem. Zentralbl. 1924, II, S. 1838.

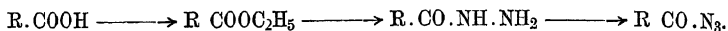
[3] F. ROSENTHAL und M. v. FALKENHAUSEN (Breslau), Arch. f. exper. Path. 1923, Bd. 98, S. 321; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 24.

[4] H. MÜLLER, Schweizer mediz. Wochenschr. 51, Ronas Ber., Bd. 10, S. 93. — A. IGNATOWSKI, Wiener Klin. Wochenschr. 1922, S. 958.

[5] H. WIELAND und G. REVEREY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 144, S. 186. — H. WIELAND und R. JACOBI, ebenda 1925, Bd. 148, S. 232. — Die menschliche Galle enthält Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_4$.

Synthese gepaarter Cholsäuren.

Das Karboxyl vermittelt bei den natürlich vorkommenden gepaarten Säuren die Verbindung mit dem Taurin und Glykokoll. Es ist auch BONDI und MÜLLER[1]) gelungen, kunstlich die Paarung der Cholsäure mit diesen Substanzen zu bewerkstelligen und Produkte zu erhalten, die mit den natürlich vorkommenden Gallensäuren vollkommen übereinstimmten. Der dabei eingeschlagene Weg führte nach dem bekannten Schema von CURTIUS von der Cholsäure zu ihrem Ester, von diesem durch Einwirkung von Hydrazinhydrat zum Hydrazid und von diesem schließlich durch salpetrige Säure zum Säureazid.

$$R.COOH \longrightarrow R\ COOC_2H_5 \longrightarrow R.CO.NH.NH_2 \longrightarrow R\ CO.N_3.$$

Es wurde so aus der Cholsäure $C_{23}H_{39}O_3$ COOH ihr Azid $C_{23}H_{39}O_3$ CON_3 erhalten, und dieses setzt sich in alkalischer Losung mit Glykokoll oder Taurin zu glyko- bzw. taurocholsaurem Alkali unter Abspaltung von Stickstoffalkali um.

Reduktion der Cholsäure.

Da es im allgemeinen gelingt, Alkoholgruppen bei entsprechend energischem Vorgange zu **reduzieren**, lag es nahe, dies auch bei der Cholsäure zu versuchen. Es gelang auch in der Tat, durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor zu der Verbindung $C_{20}H_{31}\begin{cases} CH_2 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ COOH \end{cases}$ beziehungsweise zum Anhydrid derselben zu gelangen. Dieselbe ist als »**Cholylsäure**« bezeichnet worden.

Der aussichtsvollste Weg zum Abbaue der Cholsäure war zweifellos der Weg der **Oxydation**

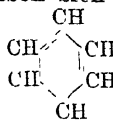
Dehydrocholsäure.

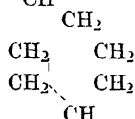
Zunächst begegnen wir hier der **Dehydrocholsäure** HAMMARSTENS[2]), welche durch Oxydation der Cholsäure mit Chromsäure in essigsaurer Lösung erhalten worden ist. Die Formel derselben lautet $C_{24}H_{34}O_5$

Dehydrocholon.

Als ein in anderer Richtung verlaufender Oxidationsvorgang ist dagegen die Bildung des **Dehydrocholons** von PREGL[3]) zu deuten. Diese Substanz entsteht, wenn Cholsäure, in Eisessig gelöst, der Einwirkung heißer konzentrierter Schwefelsäure unterworfen wird. Der sich dabei abspielende oxydative Vorgang gibt sich durch das Entweichen von schwefeliger Säure zu erkennen, beim Eingießen in Wasser fällt ein amorpher Körper aus, dessen Lösungen durch eine äußerst intensive grüne Fluoreszenz ausgezeichnet sind und dessen Zusammensetzung der Formel $C_{24}H_{28}O$ entspricht. Er enthält also um 12 Wasserstoffatome weniger als die Cholsaure. Die Bestimmung der Molekularrefraktion und der Dispersion dieser Substanz, sowie die Beobachtung, daß dieselbe, im Gegensatz zu der nicht nitrierbaren Cholsäure, direkt Nitrogruppen aufnimmt, hat PREGL zuerst zu der Erkenntnis geführt, daß die Cholsäure zu der Reihe der **hydrierten, karbozyklischen Verbindungen** gehört und daß bei der Einwirkung der Schwefelsäure eine Dehydrierung und Umwandlung einfacher Bindungen in doppelte, benzolartige, erfolgt.

Was wissen wir nun über die **Konstitution der Cholsäure**? Seit mehr als einem halben Jahrhundert haben eine Reihe der besten Biochemiker einen erheblichen Teil ihrer Lebensarbeit diesem Probleme geweiht, das erst im Laufe der letzten Jahre seiner Lösung entgegengereift ist. Zwei Arten von chemischen Individuen pflegen dem Biochemiker das Leben schwer zu machen: solche, welche allzu labil, und solche, welche allzu stabil sind.

Konstitution der Cholsäure.

Die **Allzulabilen** bringen ihn dadurch zur Verzweifelung, daß sie nicht kristallisieren wollen und dem Forscher, wenn er sie sozusagen nur schief anschaut, unter den Händen zerrinnen. Die **Allzustabilen** sind um nichts angenehmer; sie kristallisieren zwar tadellos und sind sauber; aber was nutzt das, wenn man ihnen gewissermaßen nicht an den Kragen kann? Die Cholsäure ist ein Typus der Allzustabilen. Die

---

[1]) S BONDI und E. MÜLLER, Zeitschr. f. physiol Chem. 1906, Bd. 47, S. 499.
[2]) HAMMARSTEN, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1881, Bd 14, S. 71.
[3]) F. PREGL, Zeitschr f. physiol. Chem 1905, Bd. 45, S 166

Chemiker sind ihr mit Oxydation und Reduktion, ja sogar mit dem gewaltigen Eingriffe der Kalischmelze an den Leib gerückt. Alle diese Eingriffe vermochten sie aber nur oberflächlich zu verändern, ihrem Kerne aber wenig anzuhaben. Heute verstehen wir das ganz gut. Wir wissen, daß eben dieser Kern aus einem außerordentlich festgefugten hydroaromatischen Vierringsystem besteht. Sie müssen sich vergegenwärtigen, daß Derivate gewöhnlicher Benzolkerne

```
      CH
   CH⁄  ╲CH
   CH╲  ⁄CH
      CH
```

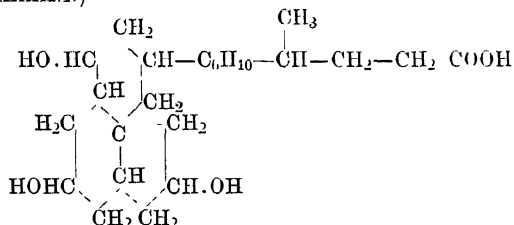
weit weniger resistent sind, als Derivate hydrierter Benzolkerne

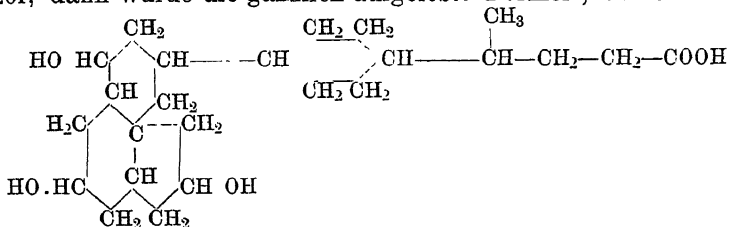
```
        CH₂
   CH₂      CH₂
   CH₂      CH₂
        CH
```

in denen alle doppelten Bindungen durch H-Anlagerung abgesättigt sind.

Fürchten Sie, bitte, nicht, daß ich Sie mit der historischen Entwicklung des Cholsäureproblemes behelligen werde. Nur von der letzten Phase dieser Entwicklung, wie sie sich aus den neuesten Arbeiten zweier ausgezeichneter Chemiker, WIELAND und WINDAUS und ihrer Mitarbeiter ergibt, soll hier die Rede sein.

Von den 24 C-Atomen der Cholsäure sind nur mehr 6 unaufgeklärt und 18 vollkommen erklärt. Die exakte Formel der Cholsäure lautet heute (nach WIELAND)

```
           CH₂                 CH₃
                               |
  HO.HC         CH—C₆H₁₀—CH—CH₂—CH₂ COOH
           CH    CH₂
   H₂C      C     CH₂
            |
  HOHC     CH     CH.OH
         CH₂ CH₂
```

Vielleicht ist der unaufgelöste Komplex C_6H_{10} ein einfaches Hexahydrobenzol; dann würde die gänzlich aufgelöste Formel[1]) der Cholsäure lauten

```
         CH₂               CH₂ CH₂           CH₃
                                              |
  HO HC       CH—— —CH             CH———CH—CH₂—CH₂—COOH
         CH    CH₂         CH₂ CH₂
  H₂C       C ---CH₂
            |
  HO.HC    CH      CH OH
         CH₂ CH₂
```

Aus dieser Formel heraus werden Sie auch ohne weiteres die auffällige Tatsache verstehen, warum bei energischer Oxydation der Cholsäure reichliche Mengen von Bernsteinsäure $HOOC—CH_2.CH_2—COOH$ und Methylglutarsäure

```
       CH₃
       |
  HOOC—CH—CH₂—CH₂—COOH
```

auftreten können. Das ist eben nichts anderes als der äußerste rechte abgesprengte Teil des Moleküles.

---

[1]) H. WIELAND und SCHLICHTING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 134, S. 276 und zahlreiche frühere Arbeiten.

Oxydationsprodukte der Cholsäure.

Auch andere, zum Teile längst bekannte Oxydationsprodukte der Cholsäure[1]) vermögen wir heute in ihrem Zusammenhange zu verstehen.

```
        CH2                                          CH2
 HO HC     CH—C10H18COOH                       OC     CH—C10H18COOH
      CH    CH2                                    CH    CH2
 H2C     C—— CH2          ——→          HOOC      C——  CH2          ——→
         CH                                      CH
 HO HC      CH OH                      HOOC            CO
     CH2 CH2                                  CH2 CH2
     Cholsäure                                  Biliansäure
     C24H40O5                                   C24H34O8

        CH2                                     COOH
 HOOC     CH—C10H18COOH                         CH—C10H18COOH
      CO    CH2                             CH2   CH2
 HOOC     C—— CH2         ——→         HOOC     C—— CH2
          CH                                   CH
 HOOC          CO                     HOOC          COOH
     CH2 CH2                                CH2   COOH
     Ziliansäure                            Biloidansäure
     C24H34O10                              C23H34O12

          CH2                                   CH2
 HOOC        CH—C10H18COOH               HOOC       CH—C10H18COOH
 HOOC          CH2                                CO   CH2
 HOOC     C—— CH2                        H2C       C—— CH2
                                                   CH
 H2C———CH        COOH                    OC               CO
      COOH                                     CH2 CH2
  Solanellsäure[2])                             Biliobansäure
   C23H34O12                                    C24H34O7
```

Trockene Destillation der Cholsäure.

Wird Cholsäure in einem Fraktionierkolben mit angeschmolzener Vorlage unter stark vermindetem Drucke der trockenen Destillation bei 200—300° unterbrochen, so geht zu etwa $^1/_4$ bis $^1/_3$ des Ausgangsmateriales ein gelbes Harz über. Wird dieses in wenig siedenden Alkohols gelöst, so erstarrt die Lösung beim Erkalten zu einem Kristallbrei von Cholatrienkarbonsäure $C_{24}H_{34}O_2$, einer dreifach ungesättigten, schön kristallisierenden Verbindung Wird diese in Eisessig gelost, mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platinschwarz geschüttelt, so nimmt sie 6 Atome Wasserstoff auf und verwandelt sich in Cholansäure[3]) $C_{24}H_{40}O_2$.

Beziehungen zwischen Cholsäure und Cholesterin.

Es hat sich also ergeben, daß die Cholsäure ebenso wie das Cholesterin zu den hydroaromatischen Verbindungen gehöre und daß beide vier hydrierte Ringe einschließen. Das Cholesterin $C_{27}H_{46}O$ ist ein ungesättigter sekundärer Alkohol, die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ dagegen eine

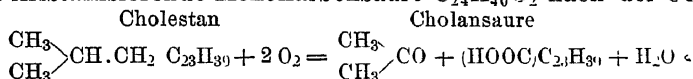
---

[1]) H. Wieland und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd 114; 1922, Bd. 119, S 76; Bd. 123, S 213, 1923, Bd 130, S. 144, 336; Bd. 134, S. 149, 276 und andere Publikationen. — Vgl. auch Martin Schenk (Dresden), ebenda 1923, Bd 128, S. 53.

[2]) Der Name der Solanellsäure soll andeuten, daß sie nur mehr einen einzigen Ring enthält

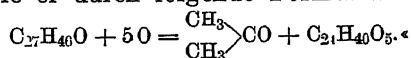
[3]) H. Wieland und Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 80, S. 287

gesättigte Trioxymonokarbonsäure, die um 3 Kohlenstoffatome ärmer ist als das Cholesterin. WINDAUS[1]) spricht sich über diesen Zusammenhang folgendermaßen aus: »Daß diese beiden Verbindungen, die im tierischen Stoffwechsel die einzigen Vertreter einer sehr eigenartigen Stoffklasse darstellen, nahe chemische und genetische Beziehungen zueinander besitzen, ist schon seit langer Zeit vermutet worden Eine Stütze für die Annahme kann man in dem Umstande sehen, daß die Cholsäure und einige Derivate ähnliche Farbenreaktionen geben wie Cholesterin Indessen sind solche aus Farbenreaktionen abgeleitete Schlußfolgerungen immer unsicher. Der sichere Beweis für den nahen Zusammenhang zwischen Cholesterin und Gallensäuren ist erst kürzlich geglückt. . . . Es scheint, als ob das Kohlenstoffgerüst der Gallensäuren nicht mehr die charakteristische Isopropylgruppe $\left(\begin{matrix} CH_3 \quad CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ | \end{matrix}\right)$ des Cholesterins enthält und es ergibt sich die Möglichkeit, zu Derivaten der Gallensäuren zu gelangen, wenn es glückt, die Isopropylgruppe aus dem Cholesterin abzuspalten, ohne den übrigen Teil des Kohlenstoffskeletts zu verändern. Als Ausgangsmaterial für diese Versuche ist das Cholestan geeignet (s. o. Vorl. X, S. 120), in dem die leicht angreifbaren Stellen im Cholesterinmolekül, die Hydroxylgruppe und die Doppelbindung, beseitigt sind. Wird Cholestan mit Chromsäureanhydrid energisch oxydiert, so zerfällt es in Azeton und die schön kristallisierende Monokarbonsäure $C_{24}H_{40}O_2$ nach der Gleichung

$$\underset{\text{Cholestan}}{\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>CH.CH_2\ C_{23}H_{39}} + 2\,O_2 = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>CO + \underset{\text{Cholansaure}}{(HOOC)C_{23}H_{39}} + H_2O \text{«}$$

Sie sehen also die Sache kommt darauf hinaus, daß das zierliche, gablig geteilte Schwänzlein, welches das Cholesterin als Seitenkette ziert, (s. o. Vorl 10, Seite 119) an seinem Ende abgesprengt worden ist.

Nun hatten WIELAND und WEIL (s. o.) bereits früher eine Säure von der Formel $C_{24}H_{40}O_2$ aus der Cholsäure auf dem Umwege über die Destillation (s. o.) gewonnen. Die neue Säure $C_{24}H_{40}O_2$ war aber mit der alten nicht identisch.

»Nun kennt man«, so fährt WINDAUS fort, »neben dem normalen Cholestan ein durch Umlagerung gebildetes Isomeres, das Pseudocholestan; und besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhange, daß sich das natürlich vorkommende bakterielle Reduktionsprodukt des Cholesterins, das Koprosterin nicht vom Cholestan, sondern vom Pseudocholestan ableitet. Es ist darum nicht ausgeschlossen, daß auch die Cholankarbonsäure ein Derivat des Pseudocholestans ist.« Um diese Möglichkeit zu prüfen, hat WINDAUS das Pseudocholestan ebenfalls der Oxydation mit Chromsäure unterworfen. Der Reaktionsverlauf ist hier ganz derselbe, wie beim Cholestan; es entsteht Azeton und eine Monokarbonsäure $C_{24}H_{40}O_2$, die ein Isomeres der Säure aus Cholestan darstellt. Diese neue Säure $C_{24}H_{40}O_2$ ist nun tatsächlich mit der Cholansäure von WIELAND und WEIL identisch. . . . »Nach dieser Ermittelung besteht also kein Zweifel mehr, an dem nahen genetischen Zusammenhang zwischen Cholesterin und Cholsäure, wie er durch folgende Formel wiedergegeben wird:

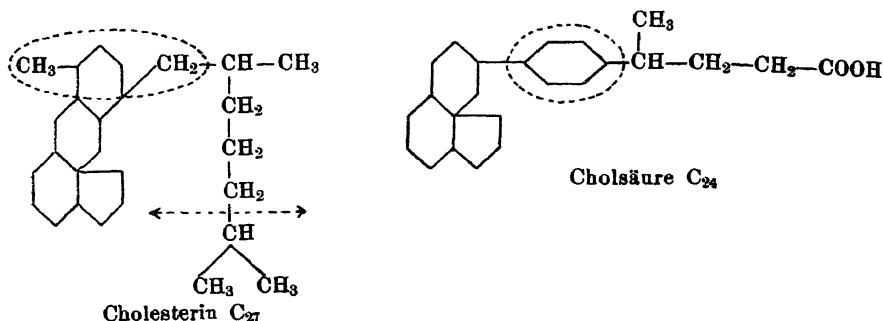
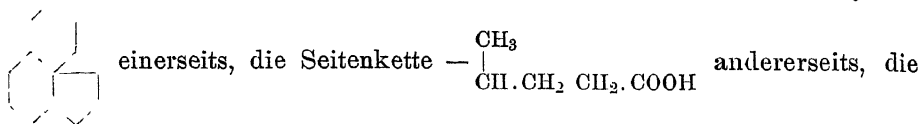
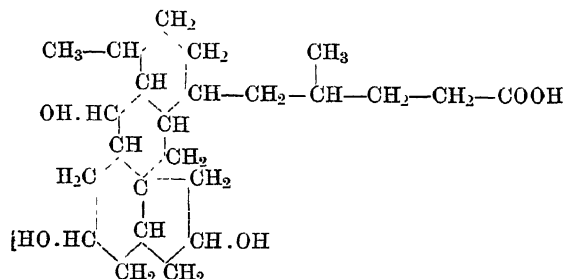
$$C_{27}H_{46}O + 5\,O = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>CO + C_{24}H_{40}O_5. \text{«}$$

[1]) A. WINDAUS, Abderhaldens Arbeitsmeth. Abt. I, Teil 6, 1925, S. 208.

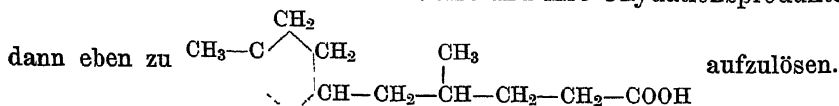
Vergleichen wir die Kohlenstoffskelette der neuesten Formeln, wie sie WINDAUS dem Cholesterin und WIELAND der Cholsäure zuschreibt

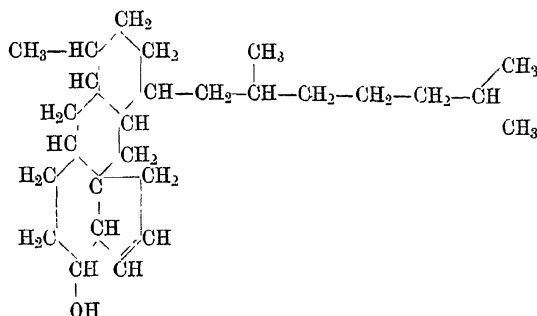
CH_3 — CH_2 — $CH-CH_3$ — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH — CH_3 CH_3

Cholesterin C_{27}

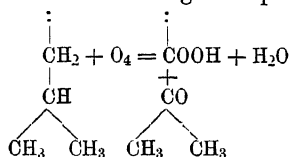
CH_3 — $CH-CH_2-CH_2-COOH$

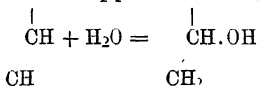
Cholsäure C_{24}

so sehen wir völlige Übereinstimmung in bezug auf das Dreiringsystem einerseits, die Seitenkette $-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H.CH_2\,CH_2.COOH$ andererseits, die von der Seitenkette des Cholesterins übrig bleibt, wenn sie um ihren aus 3 C bestehenden Endanteil an der (durch die gestrichelte Linie angedeuteten) Stelle gekürzt wird. Ein zu beseitigender Widerspruch besteht nur noch hinsichtlich der durch die punktierten Ellipsen angedeuteten, 6 Kohlenstoffatome einschließenden Skelettanteile. Dabei scheint es mir doch, daß die für Terpene charakteristische Parastellung einer Methylgruppe einerseits, einer verzweigten Seitenkette andererseits zugunsten der Windausschen Konfiguration sprechen dürfte. Es wäre meines Erachtens zu erwägen, ob man nicht etwa durch eine Cholsäureformel, wie:

CH_2; CH_3-CH, CH_2; CH; $CH-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2-CH_2-COOH$; $OH.HC$; CH; CH; CH_2; H_2C; C; CH_2; CH; $HO.HC$; $CH.OH$; CH_2 CH_2

das Cholesterin und die Cholsäure sozusagen unter einen Hut bringen könnte.

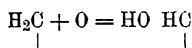
Der unaufgelöste Ausdruck $-C_{10}H_{18}COOH$ in den oben erwähnten Wielandschen Formeln der Cholsäure und ihre Oxydationsprodukte wäre dann eben zu $CH_3-C\langle CH_2 \rangle CH_2$ — $CH-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2-CH_2-COOH$ aufzulösen.

Vergleichen wir diese Cholsäureformel mit der Cholesterinformel von WINDAUS (s. Vorl. 10, S. 119)

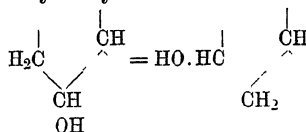
```
            CH2
           /   \
CH3—HC          CH2         CH3
    HC           |           |                               /CH3
      \          CH—CH2—CH—CH2—CH2—CH2—CH
H2C      \     /                                             \CH3
          CH
HC         |
           CH2
H2C      C—————CH2
|        |       |
|        |       |
H2C      CH      CH
    \   /  \    //
     CH      CH
     |
     OH
```

so sehen wir, daß ein Übergang von Cholesterin in Cholsäure theoretisch an folgende Veränderungen geknüpft wäre

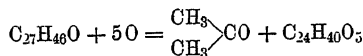
1 Das Wegoxydieren der endständigen Isopropylgruppe unter Azetonbildung

```
  :             :
  |             |
  CH2 + O4 =   COOH + H2O
  |             +
  CH            CO
 /  \          /  \
CH3  CH3     CH3   CH3
```

2. Wasseranlagerung an die doppelte Bindung

```
 |                  |
 CH + H2O =         CH.OH

 CH                 CH2
```

3. Eintritt eines O unter Bildung eines Hydroxyles

```
H2C + O = HO HC
 |            |
```

4. Platzwechsel eines Hydroxyles

```
          |                    |
   |      CH         |         CH
  H2C        = HO.HC
    \    /                   /
     CH                  CH2
     OH
```

Die Bilanz dieser vier Umsetzungen entspricht dem Postulate:

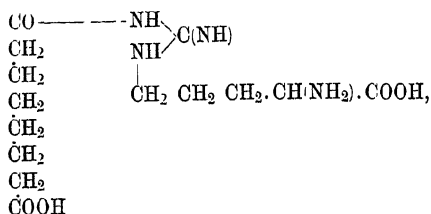
$$C_{27}H_{46}O + 5O = \frac{CH_3}{CH_3}\!>\!CO + C_{24}H_{40}O_5$$

Das Krötengift

Bereits bei früherer Gelegenheit (Vorl. X S 128) war davon die Rede, daß gewisse tierische Gifte zum Cholesterin und zur Cholsäure in naher Beziehung stehen. Eingehender studiert ist der charakteristische Bestandteil des Drüsensekretes der Krötenhaut, das Bufotalin $C_{26}H_{36}O_6$, das von EDWIN ST. FAUST[1] zuerst isoliert, sodann von H. WIELAND[2], eingehender studiert worden ist Der eigentliche Giftstoff, das Bufotoxin $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$ ist von komplizierter Beschaffenheit. Beim Kochen mit verdünnter alkoholischer Salzsäure erfolgt Spaltung in je 1 Molekül von Bufotalien $C_{24}H_{30}O_3$, Essigsäure und Suberylarginin

---

[1]) E. ST. FAUST, Arch. f exper. Pathol. 1902, Bd. 47, S. 278 und Bd 49, S. 1. — Die tierischen Gifte, Vieweg 1906, S. 103

[2]) H. WIELAND mit F. WEIL und H. ALLES, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1913, Bd. 46, S. 3315 und 1922, Bd. 55, S. 1789

```
CO ———— -NH\
               >C(NH)
CH2       NH/
CH2       |
CH2       CH2 CH2 CH2.CH(NH2).COOH,
CH2
CH2
CH2
COOH
```

einem Paarungsprodukte von Korksäure $(CH_2)_6 \begin{matrix} COOH \\ \\ COOH \end{matrix}$ mit Arginin. Vom vierfach ungesättigten Bufotalin $C_{24}H_{30}O_3$ gelangt man durch Hydrierung zu einer gesättigten laktonartigen Verbindung $C_{24}H_{38}O_3$. Die zugehörige Oxysäure $C_{24}H_{40}O_4$ ist mit der Desoxycholsäure isomer[1].

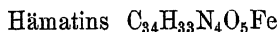
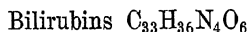
Gallenfarbstoffe.

Wir gehen nunmehr zur Erörterung eines anderen Hauptbestandteiles der Galle, der Gallenfarbstoffe[2]) über.

Konstitution. Schon die Nebeneinanderstellung der Bruttoformeln (vgl. Vorl. XV, S. 181) des

$$\text{Hämatins } C_{34}H_{33}N_4O_5Fe$$

und des

$$\text{Bilirubins } C_{33}H_{36}N_4O_6$$

spricht deutlich genug. Noch deutlicher aber spricht die Nebeneinanderstellung der Hämin- und Bilirubinformel z. B. in der Gestalt, die ihnen Hans Fischer gegeben hat[3]):

```
                                          CH3
CH3—C——C—CH2 CH2.COOH C——C—CH2 CH2.COOH
    ||   ||                 ||    ||
    C    C                  C     C
   / \  / \      FeCl      / \   / \
      N    \_______________/    N
CH        C ————————— C              CH
  \\  NH  //            \\   N   //
    C    C               C  CHC
    |    |               |  ||  |
    |    |               |  CH  |
CH2=HC—C=====C—CH3        C=====C—CH3
                Hämin
```

1) Näheres vgl. O. Dalmer, Oppenheimers Handb. 1924, Bd 1, S. 152—154.

2) **Literatur über Gallenfarbstoffe:** Hans Fischer, Oppenheimers Handb 1924, Bd 1, S 369—374, 384—388. — W. Küster, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Abt. I, Teil 8, S. 321—350.

3) Oppenheimers Handb 1924, Bd. 1, S. 386 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 142, S. 155.

```
                                      CH3
                                       \
CH3-C----C-CH2.CH2 COOH C- -C-CH2.CH3
    ||   ||              ||  ||
   HC    C               C   C CH3
     \  / \               \ /
      NH   \               NH
            C= - - -C
  O    NH  /         \    NH
   \  /  \/           \  / \
CH  C    C             C   C OH
||  ||   ||            ||  ||
CH-C-----C--CH3 CH2=HC-C---C-CH3
```

Bilirubin.

Diese Formeln sind ja nun freilich nicht als definitiv zu betrachten; andere Formelbilder, insbesondere diejenigen KÜSTERs zeigen erhebliche Abweichungen von denselben. Aber die ›Grundidee‹ vermögen sie sicherlich ausreichend zu veranschaulichen.

Die Darstellung reinen Bilirubins, wozu meist Gallensteine des Rindes das Ausgangsmaterial bilden, ist eine recht mühselige und komplizierte Aufgabe[1])

Eigenschaften des Bilirubins

Das Bilirubin wird aus Chloroform in monoklinenen rotbraunen Tafeln, aus siedendem Dimethylanilin dagegen in schiefen Säulen erhalten.

Zum Nachweise dient vor allem die altberühmte Gmelinsche Reaktion: Unterschichtet man eine wässerige gallenfarbstoffhaltige Flussigkeit mit konzentrierter Salpetersäure, die ein wenig salpetrige Saure enthalt, so treten infolge der fortschreitenden Oxydation des Bilirubins Folgen bunter Ringe auf· zunächst entsteht das grüne Biliverdin, dann das blaue Cholezyanin, weiterhin rote Farbentöne, bis die Reaktion schließlich in Gelb ausklingt (»Choletelin«). Sehr schön kann man die Farbenfolge veranschaulichen, wenn man einen Chloroformrohextrakt aus Rindergallensteinen mit ein wenig alkoholischer Sublimatlösung als Katalysator und sodann tropfenweise mit Jodtinktur als Oxydationsmittel versetzt Von verschiedenen Modifikationen dieser Reaktion wie sie angewandt werden, um kleine Mengen von Gallenfarbstoff im Serum und im Harne zu entdecken, wird noch später (Vorl. 51) die Rede sein.

Auch mit Diazobenzolsulfosäure gibt das Bilirubin eine hübsche[2]) auf der Bildung eines Azofarbstoffes beruhende Reaktion. Das Bilirubin hat sauren Charakter. Die Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von löslichen Salzen der alkalischen Erden und von Metallsalzen gefällt. Zum Unterschiede von Lipochromen und Luteinen kann man das Bilirubin aus seinen Lösungen in Chloroform durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge entfernen

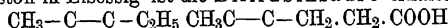
Abbauprodukte des Bilirubins.

Durch Reduktion von Bilirubin mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platinschwarz oder Palladium erhält man einen schön kristallisierenden Farbstoff. das Meso-

---

1) W. KÜSTER, l. c. S. 323—329.

2) Nach H. FISCHER und H. BARRENSCHEEN (Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd 115) gibt Bilirubin bei Kuppelung mit Diazoniumverbindungen einen Mono- und einen Disazofarbstoff. Die von HIJMAN VAN DEN BERGH zu einer quantitativen kolorimetrischen Bestimmung des Bilirubins ausgebaute Diazotierungsmethode scheint zu hohe Werte zu liefern.

bilirubin $C_{33}H_{40}N_4O_6$[1] Durch Reduktion mit Natriumamalgam dagegen entsteht die Leukoverbindung Mesobilirubinogen $C_{33}H_{44}N_4O_6$ Durch die Reduktion des Gallenfarbstoffes im Darme unter Einwirkung der Darmbakterien erfolgt Umformung zu dem durch seine schöne grünrote Fluoreszenz ausgezeichnete Urobilin, von dem später (Vorl. 51) noch ausführlich die Rede sein wird Durch Reduktion des Bilirubins mit Jodwasserstoff in Eisessig ist die Bilirubinsäure erhalten worden, nach H FISCHER und RÖSE:

```
CH3—C——C—C2H5 CH3C——C—CH2.CH2.COOH
    ‖   ‖          ‖   ‖
OH—C   C——CH2——C   C—CH3
    \ /             \ /
    NH              NH
```

, sowie die nahe verwandte Xanthobilirubinsäure Durch noch weitergehenden Abbau wurden Krypto- und Phyllopyrrol nebst den entsprechenden Karbonsäuren erhalten. Nach KÜSTER lassen sich aus Bilirubin dieselben Hämatinsäuren herstellen, wie aus Hämatin

Gewisse aus der Galle in kleinen Mengen isolierte Farbstoffe, wie das Bilipurpurin, Cholehämatin, Phylloerythrin, scheinen nicht Derivate des Gallenfarbstoffes, vielmehr des Chlorophylls zu sein, welche bei chlorophyllfreier Ernährung aus der Galle verschwinden

Gallenfarbstoffbildung innerhalb und außerhalb der Leber.

Seit den klassischen Untersuchungen von NAUNYN, MINKOWSKI und STADELMANN sind längst die Akten darüber geschlossen, daß stets, wenn rote Blutkörperchen massenhaft zerfallen (z. B. bei Vergiftung mit Arsenwasserstoff, Phosphor, Pyrogallol oder gallensauren Salzen — oder aber bei perniziösen Anämien) — oder nach Bluttransfusion die Leber so massenhaft Gallenfarbstoffe zu produzieren beginnt, daß die abfuhrenden Gallenwege einfach nicht imstande sind, den Anforderungen dieser Massenfabrikation nachzukommen derart, daß eine Stauung und ein hepatogener Ikterus die notwendige Folge ist.

Als physiologischem Gegenstücke begegnen wir der pigmentären Acholie, wo eine farblose Galle sezerniert wird, wie dies gelegentlich bei fettiger Degeneration der Leberzellen und bei Tuberkulose beobachtet worden ist.

Interessant ist die Frage, ob auch außerhalb der Leber Bilirubin entstehen könne. Nach dem heutigen Stande des Wissens kann dies wohl nicht gut bezweifelt werden Es wird Ihnen vielleicht nicht unwillkommen sein, wenn ich unser diesbezügliches Wissen kurz zusammenfasse[2]:

Gallenfarbstoff aus Blutfarbstoff kann entstehen: a) in Blutextravasaten; das hat schon VIRCHOW gewußt. Denn sein Hämatoidin ist mit dem Bilirubin identisch HYMANS VAN DEN BERGH und SNAPPER erzeugten bei Hunden künstliche Hämatome, indem sie Blut unter die Kopfhaut injizierten und konnten darin Bilirubinbildung nachweisen. LATSCHENBERGER hat in den Geweben von Pferden ähnliches beobachtet. LESCHKE sah Bilirubinbildung, wenn rote Blutkörperchen erst in den Lumbalsack injiziert, dann wieder dem Liquor entnommen und hinterher autolysiert wurden b) In der Plazenta wird gelegentlich Biliverdin gefunden. — c) Bilirubinbildung im Blute ist ferner beobachtet worden, wenn der Arm eines Hämoglobinurikers abgebunden und in kaltes Wasser getaucht worden ist d) Bei Hunden wurde nach Ausschaltung von Leber, Milz und unteren Extremitäten Hämoglobin in die Blutbahn

---

[1] Das Mesobilirubin zeichnet sich dem Bilirubin gegenüber durch eine viel größere Kristallisationsfähigkeit aus und ist ein gutes Ausgangsmaterial für das Studium der Gallenfarbstoffe Es gibt ein prachtvoll kristallisierendes Bromderivat Einer daraus gewonnenen Kupferverbindung ist die Formel $C_{26}H_{30}N_3CuO_7$ zugeschrieben worden. (H. FISCHER und G. NIEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925, Bd. 146, S. 205. — Vgl auch 1924, Bd 137, S. 393 und 1923, Bd. 127, S 617.

[2] Vgl. die **Literatur:** WOHLGEMUTH, Oppenheimers Handbuch. 1925, Bd. 4, S. 610 bis 614.

injiziert und Bilirubinbildung beobachtet (WHIPPLE und HOOPER) — e) Für eine Bilirubinbildung in der Milz spricht eine Beobachtung, wo bei einem Falle splenomegalischer Anämie im Blute der Milzvene mehr Bilirubin gefunden worden ist, als in peripheren Arterien Auch die bekannte günstige Beeinflussung des hämolytischen Ikterus durch Milzexstirpation ist zugunsten dieser Annahme verwertet worden. Zahlreiche Durchblutungsversuche an der überlebenden Milz haben die Tatsache der Gallenfarbstoffbildung in derselben direkt ergeben [1]. f) Auch hat insbesondere ASCHOFF auf die Bilirubinbildung im gesamten retikuloendothelialen Apparate Wert gelegt. Derselbe umfaßt die Kupferschen Sternzellen in der Leber, ferner endotheliale Zellen in Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Alle derartigen Zellen phagozytieren Erythrozyten und bilden unter Umständen grünes Pigment, anscheinend Biliverdin. — g) Schließlich scheint BRUGSCH und POLLAK in jüngster Zeit die glatte Überführung von Hämoglobin in Bilirubin in vitro gelungen zu sein, und zwar durch Einwirkung von Brenzkatechin.

Endlich noch eine bemerkenswerte neue amerikanische Beobachtung: Nach vollständiger Entfernung der Hundeleber sammelt sich eine bilirubinartige Substanz im Plasma, Urin und Fettgewebe Injektion von Hämoglobin steigert die Menge dieses Farbstoffes. Anscheinend stammt wirklich ein Teil des normalen gelben Farbstoffes, der von der Leber ausgeschieden wird, gar nicht aus der Leber selbst [2].

Ich kann also dahin zusammenfassen, daß die Bilirubinbildung auch außerhalb der Leber als eine gesicherte Tatsache gelten darf.

---

[1] Z ERNST (Budapest), Biochem. Zeitschr 1925, Bd 157

[2] MANN, BOLLMANN, MAGATH, Americ Journ of Physiol 1924, Vol 69, p. 393

XXVII. Vorlesung.

Die Leber und ihre sekretorische Funktion[1]).

Gallenfisteln.

Daß die Galle, als das Sekret des größten parenchymatösen Organes, das Interesse der Physiologen von jeher in Anspruch genommen hat, ist leicht verständlich. Weniger verständlich ist es aber, wieso es kommt, daß wir, trotzdem SCHWANN bereits im Jahre 1844 die erste Gallenblasenfistel angelegt hatte, über die sekretorische Funktion der Leber auch heutigentags noch recht unvollständig orientiert sind. Es mag dies zum großen Teile auf die Mängel der älteren Gallenfisteltechnik zurückzuführen sein. Dieselbe hat nunmehr, insbesondere dank den Bemühungen von DASTRE und von PAWLOW[2]), eine wesentliche Verbesserung erfahren Der Letztgenannte ging derart vor, daß er die Mündung des Ductus choledochus aus dem Duodenum an die äußere Körperoberfläche verlegte, indem er die Papille mit einem kleinen Stücke der Darmschleimhaut herausschnitt und in die Bauchwunde einnähte. Das hört sich ganz leicht an, ist aber, wie der Erfinder selbst zugibt, in praxi recht schwierig, um so mehr, als die vortrefflichen Einrichtungen und geschulten Hilfskräfte, wie sie im St. Petersburger Institute für experimentelle Medizin vorhanden waren, ja leider nicht überall zu Gebote stehen.

Was nun die Entleerung der Galle betrifft, erhält man davon sicherlich bei eröffnetem Bauche ein unrichtiges Bild Schußweise Entleerung der Galle aus der Papille; starke Druckerhöhung in der Gallenblase durch das inspiratorische Herabrücken des kontrahierten Zwerchfells, anregende Wirkung der Darmperistaltik auf die Expulsionstätigkeit Neuerdings hat aber WINKELSTEIN[3]) interessante Beobachtungen bei geschlossener Bauchhöhle angestellt, indem er feine Silberplättchen auf die Außenwand der Gallenblase befestigt, die Bauchhöhle wieder geschlossen und sodann im Röntgenbilde beobachtet hat. Da hat es sich nun aber gezeigt, daß peristaltische Bewegungen nur eine untergeordnete Rolle spielen, ebenso auch respiratorische Druckschwankungen. Tatsächlich scheint sich die motorische Funktion der Gallenblase auf die Erhaltung eines ganz bestimmten Tonus und eines gewissen Druckes zu beschränken, der bei geöffneten Sphinkteren eine ganz allmähliche Entleerung der Galle bewirkt Der Druck ist aber nur sehr gering[4])· maximale Steighöhe etwa 20 cm Wasser. Die respiratorischen Schwankungen begünstigen anscheinend ein Einströmen der Lebergalle in die Blase. Die Blasengalle stagniert lange Nach Farbstoffinjektion erscheint sie tagelang gefärbt, wenn die Lebergalle schon längst wieder normale Beschaffenheit angenommen hat

Die Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsaufnahme ist von HEIDENHAIN, BARBÉRA und anderen festgestellt worden.

---

[1]) **Literatur über die sekretorische Funktion der Leber:** J. WOHLGEMUTH, Die Leber als sekretorisches Organ. Oppenheimers Handb. 1925, Bd 4, S 602—630. — J. KAPFHAMMER (Leipzig), Die Leber im Stoffwechsel, ebenda 1925, Bd. 9, S 98—153.

[2]) J P. PAWLOW, Die physiologische Chirurgie des Verdauungskanals, Ergebn. d Physiol. 1902, Bd. 1, S 272—277.

[3]) A. WINKELSTEIN, Zeitschr. f exper Med 1923, Bd. 24, S. 127.

[4]) ROBITSCHEK und TUROLT (Wiedener Krankenhaus), Wiener klin. Wochenschr 1921, Bd 34, S 263

Am stärksten ist die Sekretionsvermehrung nach Fleischnahrung, während Fett schwächer und Kohlehydratnahrung anscheinend am schwächsten wirkt[1]).

Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsaufnahme.

Worauf diese Vorzugsstellung der Fleischnahrung beruht, ist nicht klar. Auch die Extraktivstoffe des Fleisches sind angeblich imstande, die Gallensekretion zu fördern, während Harnstoffzufuhr in noch so großen Dosen wirkungslos ist[2]). Ferner ist die Art des zugeführten Eiweißes nicht gleichgültig; A. LOEB[3]) hat im Laboratorium ASHERS festgestellt, daß nach Verabreichung von Kasein und Gliadin weniger Galle gebildet wird, als (ceteris paribus) nach Fleischfütterung; dagegen haben Albumosen eine ausgesprochen cholagoge Wirkung. Bei Abwesenheit von Kohlehydrat rufen selbst große Eiweißmengen keine vermehrte Gallensekretion hervor. Die Gegenwart von Kohlehydrat scheint für eine normale Gallenabsonderung unbedingt notwendig zu sein[4]).

Im großen und ganzen scheint die Gallensekretion denselben Einflüssen zu unterliegen, wie die Pankreassekretion und beide werden von der Nahrungsaufnahme in ganz paralleler Weise beeinflußt[5]. Es ist interessant (s. u. Vorl. 43), daß das sogenannte »Sekretin« seine Wirkung auch auf die Gallensekretion geltend macht. BAYLISS und STARLING[6]), denen wir die Entdeckung des Sekretins und der damit zusammenhängenden Phänomene verdanken, haben festgestellt, daß die Gallensekretion, welche, ebenso wie die Pankreassekretion, durch den Austritt des sauren Chymus aus dem Magen ausgelöst wird, auch durch direkte Einführung verdünnter Salzsäure in das Duodenum ausgelöst werden kann, und zwar ist das auch dann der Fall, nachdem scheinbar alle nachweisbaren Verbindungen zwischen der Leber und dem Zentralnervensystem durchtrennt worden sind. Intravenöse Injektion von »Sekretin«, das heißt eines mit verdünnter Säure hergestellten Kochextraktes aus Darmschleimhaut, vermag die Gallen- und Pankreassekretion anzuregen und die genannten Autoren waren der Ansicht, das der gleiche wirksame Bestandteil auch intra vitam unter dem Einflusse des sauren Chymus im Darme entsteht, in die Zirkulation übergeht, auf dem Blutwege zu den genannten Drüsen gelangt und die physiologische Auslösung der Sekretion derselben bewirkt. FLEIG hat jedoch festgestellt, daß die Einführung von Säure in eine Jejunumschlinge auch dann Gallensekretion auszulösen vermag, wenn die betreffende Darmpartie durch Unterbindung von Lymphgefäßen und Venen ganz aus der allgemeinen Zirkulation ausgeschaltet worden ist, derart, daß in diesem Falle nur die Annahme eines nervösen, durch die Säure veranlaßten Reflexes zur Erklärung herangezogen werden kann[7]). Derselbe scheint auf dem Wege über die Mesenterialnerven, den oberen Mesenterialplexus, den Plexus coeliacus und den Plexus hepaticus zu verlaufen.

---

1) J. P. PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1903.

2) A. G. BARBÈRA, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1898, Bd. 12, S. 652.

3) A. LOEB (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55, S. 168.

4) A. P. WINOGRADOW, Pflügers Arch. 1924, Bd. 205, S. 590; vgl. auch BRUNACCI und NOFARI, Arch. di fisiol. 1920, Vol. 18, p. 135.

5) Vgl. H. H. MEYER und R. GOTTLIEB, Experim. Pharmakol. 1910, S. 145.

6) W. M. BAYLISS und E. H. STARLING, Ergebn. d. Physiol. 1906, Bd. 5, S. 677. — E. H. STARLING, Lectures on recent advances in the Physiology of Digestion. London 1906, S. 115.

7) C. FLEIG und E. WERTHHEIMER, C. R. soc. de biol. 1903, Vol. 55. — A. FALLOISE, Bull. Acad. de Belgique 1903.

Einfluß des Nervensystems auf die Gallenabsonderung.

Nachdem ROST bei Hunden festgestellt hatte, daß der durch Einführung von Wittepepton ins Duodenum ausgelöste Gallenerguß auf Kontraktionen der Gallenblase zurückzuführen ist, hat STEPP[1]) eine Funktionsprüfung der Gallenblase beim Menschen auf dieses Prinzip gegründet Beim gesunden Menschen löst die Einführung von 30 ccm einer 10%igen Wittepeptonlösung den Reflex aus und der Übertritt dunkler Blasengalle ins Duodenum kann mit Hilfe der Sonde konstatiert werden. Das Ausbleiben des Reflexes spricht für eine Motilitätsstörung der Gallenblase, wie sie etwa durch Schrumpfung oder Verwachsung derselben bedingt sein kann

Halsmarkdurchschneidung bei Tieren bewirkt Gefäßerschlaffung und Verminderung der Gallensekretion, Durchschneidung des Splanchnikus trotz Blutdrucksenkung eine Vermehrung der Gallensekretion infolge paralytischer Erweiterung der Lebergefäße. Für die Existenz von direkten Sekretionsnerven[2]) scheint kein zwingender Beweis vorzuliegen Schon HEIDENHAIN hat gezeigt, daß man alle zur Leber führenden Nerven durchschneiden kann, ohne daß die Gallensekretion aufhört Man kann andererseits alle zur Leber führenden Nerven reizen, ohne daß die Sekretion sich steigert. Die Leberzellen wären demnach ideale kleine Fabriken, wo die Arbeit gleichmäßig weitergeht, gleichgültig, ob von außen her die wildesten Aufträge telephoniert werden oder ob die Telephondrähte abgeschnitten sind.

Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die motorische Funktion der Gallenwege starken Einflüssen seitens des Nervensystems unterliegt Parasympathische Reize (z. B Pilokarpin), wirken im Sinne einer Tonussteigerung, sympathische Reize (wie Adrenalin) im Sinne einer Tonusherabsetzung[3]).

Cholagoga und Choleretika.

Der nächste Abschnitt unserer Eröterungen soll der Frage der Auslösung der Gallensekretion, und zwar insbesondere dem für die praktische Medizin so wichtigen Probleme der Cholagoga gewidmet sein.

Sie werden in älteren Büchern eine stattliche Anzahl von cholagogen Mitteln angeführt finden. Nur die wenigsten derselben vermochten jedoch der experimentellen Kritik standzuhalten.

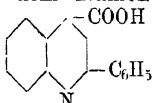
Beachten Sie, bitte, daß früher auf eine Unterscheidung zwischen einer echten gesteigerten Gallenfabrikation durch die Leberzellen und einer einfachen Auslösung von Kontraktionen der Gallenblase[4]) niemals Wert gelegt worden ist Dadurch ist eine heillose Verwirrung angerichtet worden und ich rechne es BRUGSCH[5]) als ein besonderes Verdienst an, daß er sich bemüht hat, hier Ordnung zu schaffen BRUGSCH und HORSTERS unterscheiden scharf die Cholagoga und Choleretika. Die Cholagoga befördern nur die Expulsion der Galle, die Choleretika dagegen befördern wirklich die Gallensekretion. Ein typisches Cholagogon ist z. B. das vorerwähnte Wittepepton.

Welche echte Choleretika kennen wir also eigentlich? Weder Fleischextrakt, Alkohol noch Kaffee, noch das Natriumkarbonat, weder Rhabarber noch Terpentinöl und anscheinend nicht einmal die Salizylsäure mit ihrer ganzen Sippe darf den seltenen Adelstitel eines echten Choleretikums für sich unzweifelhaft in Anspruch nehmen[6]).

---

1) W. STEPP, Zeitschr. f klin Med 1920, Bd 89, S. 313

2) L. ASHER und EIGER, Zeitschr. f Biol 1916, Bd 66, S. 228.

3) A. ADACHI (Labor v. BICKL, Berlin), Biochem. Zeitschr 1923, Bd. 140.

4) Die Kontraktionen der Gallenblase beim Tiere können auch röntgenologisch direkt mit Hilfe von Tetrabromphthalein sichtbar gemacht werden [KAZNELSON und REIMANN (Prag., klin. Wochenschr. Bd. 4, S. 1390].

5) TH. BRUGSCH und HORSTERS (Charité, Berlin), Zeitschr f. exper. Medizin 1924, Bd. 38, S. 367 und weitere Untersuchungen.

6) S. OKADA, (Labor. v. STARLING), Journ. of Physiol. 1915, Vol. 49, p. 457. — O. SPECHT (Gießen), Beitr. z klin. Chirurgie 1922, Bd. 129, S 483 — A.P. WINOGRADOW (Odessa), Zeitschr. f. exper Medizin 1924, Bd. 43, S. 584. — D. ALPERN (Labor. v BICKL, Berlin), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 155, S 256.

Echte Choleretika sind vor allem die gallensauren Salze. Der Physiologe SCHIFF hat schon vor vielen Jahren die Beobachtung gemacht, daß Verabreichung von Galle die Gallensekretion steigert. Wir wissen, daß peroral beigebrachte gallensaure Salze schnell durch die Galle ausgeschieden werden. NEUBAUER[1]) hat die Cholsäure, ebenso wie ihre natürlichen Paarungsprodukte mit Glykokoll und Taurin, wirksam gefunden, noch wirksamer aber die Desoxycholsäure. Oxydationsprodukte der Cholsäure dagegen (wie Biliansäure und Ziliansäure) waren ohne Wirkung. Die cholagoge Wirkung der gallensauren Salze ist insbesondere von französischen Ärzten mit bestem Erfolge bei Gallensteinleiden verwendet worden. Man hat z. B. für den therapeutischen Gebrauch ein Präparat unter dem Namen Ovogal in den Handel gebracht, das aus einer Verbindung von Galle mit Hühnereiweiß besteht und das vom Magen angeblich besser vertragen wird, als Galle und native Cholate. Ich erinnere mich, daß mir ein Chirurg erzählt hat, daß er einmal einer Patientin mit operativ freigelegten Gallenwegen Ovogal beigebracht hat. Vorher war die Galle nur in zähen, dicken Tropfen geflossen. Der Arzt war nun ganz verblüfft, zu sehen, wie nunmehr ein Strom dünnflüssiger Galle aus den Tiefen der Leber hervorquoll.

Dank einer neuen Entdeckung von BRUGSCH und HORSTERS kennen wir außer den gallensauren Salzen noch ein zweites echtes, mächtiges Choleretikum, die unter dem Namen Atophan allgemein bekannte Phenylchinolinkarbonsäure [Strukturformel: Chinolinring mit –COOH und –C_6H_5, N]. Man hat das Atophan auch mit Desoxycholsäure und mit Salizylsäure kombiniert und ist so zu sehr wirksamen Präparaten gelangt[2]). Wenn auch die Salizylsäure kein echtes Choleretikum ist, kann ihr, wie es scheint, doch eine gewisse Wirkung auf die Entleerung nicht ganz abgesprochen werden.

Einfluß der Galle auf die Darmbewegungen

Von der wichtigen Rolle, welche der Galle bei den Vorgängen der Resorption und Verdauung, namentlich bei derjenigen der Fette zukommt, soll in einer späteren Vorlesung die Rede sein. Heute möchte ich Ihnen zunächst über einige neuere Untersuchungen berichten, welche den Einfluß der Galle auf die Darmbewegungen betreffen.

LEON ASHER und SCHÜPBACH[3]) beobachteten die Einwirkung der Galle auf die Darmbewegungen, indem sie einerseits die Bewegungen des überlebenden Katzendarmes nach der Methode von MAGNUS registrierten, andererseits aber an lebenden Hunden mit Vellascher Fistel die Zeit beobachteten, die eine Hartgummi- oder Siegellackkugel brauchte, um das isolierte Darmstück von einem bis zum anderen Ende zu durchwandern. Es ergab sich, daß Galle stets eine vermehrte Peristaltik des Rektums bewirkt, die Bewegungen des Dünndarms dagegen eher hemmt. (Eine Herabsetzung des Tonus und der Rhythmik der Darmbewegungen ist auch im Laboratorium BOTTAZZIS bei Versuchen am überlebenden Katzendarme bemerkt

---

1) E. NEUBAUER, Biochem. Zeitschr 1922, Bd 130, S 556

2) E STRANSKY (Prager pharmakolog Inst), Biochem. Zeitschr 1923, Bd 143, S 438; 1925, Bd 155, S. 256, vermochte bei Kaninchen (die Versuche von BRUGSCH sind an Gallenfistelhunden ausgeführt) sich nicht von der gallentreibenden Wirkung des Atophans zu überzeugen. Auch die Salizylsäure fand er unwirksam, wirksam dagegen, außer den gallensauren Salzen, das Karlsbader Wasser und das Podophyllin.

3) A. SCHÜPBACH (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd 51, Nr 1. — L ASHER, VII. Internat. Physiologenkongreß, Heidelberg 1907; vgl. auch Zeitschr. f Biol. 1910, Bd. 54.

worden[1]) Beobachtungen über Beeinflussung der Darmperistaltik durch Galle sind übrigens keineswegs ganz neuen Datums. In einem Papyrus, der etwa auf das Jahr 1300 v Chr zurückdatiert, wird unter anderen Klistierrezepten ein Gemenge von Rindergalle und Kuhmilch als unfehlbares Abführmittel empfohlen und GALEN bezeichnete Galle als ein »natürliches Klistier«[2]). Doch waren diese uralten Beobachtungen längst der Vergessenheit anheimgefallen und erst im Anschlusse an die vorerwähnten physiologischen Untersuchungen hat man in jüngster Zeit wieder zu diesem im vollen Sinne des Wortes »natürlichen« Heilmittel greifen gelernt Nach den Beobachtungen von GLASSNER und SINGER[3]) ist die Wirkung einer rektalen Applikation einer Gallenemulsion oder einiger Dezigramme Cholsäure eine ganz charakteristische: nach 5—10 Minuten stellt sich Stuhldrang ein, und da die entleerten Fäzes jede Verflüssigung oder flüssige Beimengung vermissen lassen, gewinnt man den Eindruck, daß der Vorgang dem physiologischen Defäkationsakte sehr nahe steht. Diese Medikation, welche bei hartnäckiger Darmträgheit, bei paralytischem Ileus, bei postoperativer Darmparese u dgl empfohlen wird, dürfte als eine wirklich wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes zu bezeichnen sein. Die Wirkung per os ist eine unsichere, offenbar weil der größte Teil der Gallensäuren schon im Dünndarme zur Resorption gelangt und daher den Dickdarm gar nicht mehr erreicht.

Cholämische Erscheinungen

Ich möchte nun weiterhin die Frage kurz berühren, in welcher Weise eine Störung der normalen sekretorischen Funktion der Leber ihre Wirkungen auf den Organismus geltend macht.

Wir begegnen hier jener großen Gruppe pathologischer Erscheinungen, die man unter die Schlagworte »Icterus gravis«, Cholämie, akute gelbe Leberatrophie usw. einzureihen pflegt[4]) und die zu jenen Phänomen in einer nahen Beziehung stehen, die nach künstlicher Leberschädigung durch Phosphorvergiftung sowie durch Anlegung einer Eckschen Fistel (d. h. einer direkten Verbindung zwischen Pfortader und unterer Hohlvene) beobachtet worden sind. Man war früher vielfach geneigt, diesen ganzen Komplex von Erscheinungen auf eine Überschwemmung des Kreislaufes mit Gallenbestandteilen, i e. eine »Cholämie« zu beziehen. Doch haben derartige Vorstellungen im Laufe der letzten Dezennien wesentliche Modifikationen erfahren.

Auf eine Überladung des Organismus mit Gallenbestandteilen ist vor allem selbstverständlich der Ikterus als solcher zurückzuführen, ebenso wie gewisse mit demselben unmittelbar zusammenhängende leichtere Störungen (wie Hautjucken, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Xanthopsie u dgl.); auch gewisse Schädigungen der Nieren dürften hierher gehören, ebenso wie die bei Ikterus so häufig beobachtete Pulsverlangsamung. Man pflegte bisher die letztere auf eine Einwirkung der im Blute angehäuften Gallensäuren einerseits auf den Herzmuskel als solchen, andererseits auf die im Vagus verlaufenden Herzhemmungsfasern zu beziehen Es ist jedoch im Laboratorium LEON ASHERS gezeigt worden, daß Galle nur auf den nervösen, nicht aber auf den muskulären Apparat des Froschherzens einwirkt[5]).

---

[1]) G. D'ERRICO, Zeitschr. f Biol. 1910, Bd 54, S. 286, vgl auch BERTI, Arch di fisiol. 1909, Vol. 6, p 306. — HALLION et NEPPER, C R. Soc. de Biol 1907, Vol. 63, p. 26. — C. ECKHARD, Zentralbl f. Physiol 1899, Bd. 13, S. 49.

[2]) Zit. nach G. D'ERRICO, l c. S. 287.

[3]) K. GLÄSSNER und G. SINGER, Wiener klin. Wochenschr 1910, Bd 23, Nr. 1.

[4]) Vgl. O. MINKOWSKI, Ikterus und Leberinsuffizenz. Deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts 1905, Bd 5, S 687, vgl LANDAU (Labor von Zuntz), Arch f. klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 546.

[5]) GLUR (Physiol. Inst. Bern), Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52, S. 479, vgl. auch S. J. MELTZER and W. SALANT, Journ of exper. Med 1906, Vol. 8, S. 127.

Komplizierter liegen die Dinge schon hinsichtlich der hämorrhagischen Diathese, welche vielfach im Verlaufe eines »Icterus gravis« beobachtet wird.

Daß Gallensäuren die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen zu lösen, unterliegt keinem Zweifel. Es ist aber ganz und gar nicht bewiesen, daß bei den verschiedenen Ikterusformen die Gallensäuren im Blute wirklich vermehrt sind und, selbst wenn dies der Fall ist, dürfte diese Anhäufung wohl viel zu unbedeutend sein, um eine Hämolyse zu bewirken. BAYER[1]) in Innsbruck hat übrigens festgestellt, daß die Wirkung der Gallensäuren sich im Blute ganz anders äußert, als etwa in einer wässerigen Lösung. Die Anwesenheit der Serumeiweißkörper mildert alle toxischen Effekte der Gallensäuren, insbesondere auch ihre hämolytische Wirkung.

Es kann wohl heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die Mehrzahl jener Erscheinungen, welche früher als Cholämie gedeutet, d. h. auf eine Überschwemmung des Blutes mit Gallenbestandteilen bezogen worden sind, tatsächlich auf eine Störung der Leberfunktion, und zwar insbesondere ihrer Rolle bei Verarbeitung der Eiweißabbauprodukte bezogen werden müssen. Die Erscheinungen der Cholämie erinnern sehr an jene Erscheinungen, welche MINKOWSKI bei seinen entleberten Gänsen beobachtet hat, wenn dieselben mit stickstoffreicher Kost gefüttert worden waren.

Auch die merkwürdigen Intoxikationserscheinungen bei Hunden, denen durch Anlegung einer Eckschen Fistel das Pfortaderblut direkt in die untere Hohlvene abgelenkt wird, gehören hierher. Bei solchen Hunden treten, nach den grundlegenden Versuchen von HAHN, MASSEN, NENCKI, und PAWLOW[2]), bei fleischfreier Kost keine Intoxikationserscheinungen ein. Die Vergiftungserscheinungen nach Fleischfütterung, welche in tetanischen Krämpfen, Ataxie, Anästhesie, Verlust des Seh- und Hörvermögens u. dgl. bestehen, sind von den russischen Forschern auf eine Anhäufung von Karbaminsäure $CO\langle^{NH_2}_{COOH}$ (einer hypothetischen Vorstufe des Harnstoffes) bezogen worden. HAWK vermochte jedoch zu zeigen, daß Verfütterung oder intravenöse Injektion von Natriumkarbamat bei Hunden mit Eckscher Fistel keine Vergiftungserscheinungen auslöst, ebensowenig wie Liebigs Fleischextrakt. Dagegen konnte bei solchen Tieren, bei denen auch nach Fleischfütterung das Vergiftungsbild ausgeblieben war, dasselbe durch Zugabe von Liebigschem Extrakte zur Fleischkost produziert werden[3]).

Eck'sche Fistel

Andererseits scheint die Leber bei der Assimilation der Abbauprodukte der Nahrungseiweißstoffe keine ganz unersetzbare Rolle zu spielen. Zum mindesten gelang es ABDERHALDEN und LONDON auch bei Hunden mit Eckscher Fistel ebenso wie bei normalen Tieren das Nahrungseiweiß durch vollständig abgebautes Eiweiß zu ersetzen[4]).

Es ist heute wohl noch nicht möglich, diese verwickelten Verhältnisse vollkommen zu übersehen. Um so höher ist die Wichtigkeit der Eckschen Operation einzuschätzen, insoferne diese eben die experimentelle

[1]) G. BAYER (Inst. f. allgem. und exper. Pathol., Innsbruck), Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 5, S. 368; 1908, Bd. 9, S. 58, 1908, Bd. 13, S. 215, 234.

[2]) HAHN, MASSEN, NENCKI und PAWLOW, Arch. f. exper. Pathol. 1892, Bd. 32, S. 161.

[3]) P. B. HAWK, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Vol. 21, S. 259, vgl. auch G. BOLOGNESI (Pfortaderunterbindung), Arch. ital. de Biol. 1906, Vol. 46, p. 51.

[4]) E. ABDERHALDEN und E. S. LONDON, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 54, S. 80, vgl. auch ABDEHALDEN, FUNK und LONDON, ebenda, 1902, Bd. 51, S. 269.

Ausschaltung des größten parenchymatösen Organes für physiologische Zwecke gestattet. Die Technik dieses Eingriffes, welcher sicherlich zu den allerschwierigsten Problemen der Physiologie zählt, ist neuerer Zeit vielfach modifiziert und insbesondere von LONDON sehr vervollkommnet worden[1]. Ein interessanten Fortschritt im Sinne einer wesentlichen Erleichterung des operativen Eingriffes scheint mir ferner ein Verfahren zu bedeuten, das ERNST JERUSALEM[2] im Laboratorium von BICKEL in Berlin ausgearbeitet hat.

Alterationen des Stoffwechsels nach Leberschädigung.

Von den zahlreichen Beobachtungen über Alterationen des Stoffwechsels bei Störungen der Leberfunktion, wie sie im Verlaufe der mannigfachsten Leberaffektionen (Leberzirrhose, Tumoren, Erkrankungen der Gallenwege usw.), bei akuter gelber Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung, nach Leberläsionen und bei der Eckschen Fistel zur Beobachtung gelangen, wird später noch oft die Rede sein. Dieselben beziehen sich vor allem auf die Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Aminosäuren und Oxyproteinsäuren, ferner auf die Milchsäure, die aromatischen Oxysäuren, den Zucker u a.[3].

Die, theoretisch genommen, ideale Methode zur experimentellen Ausschaltung der Leber wäre wohl die Behandlung von Tieren mit einem streng spezifischen zytotoxischen Serum. Es ist JOANNOVICS[4], indem er Tiere $2^1/_2$ Jahre lang mit blutfrei gewaschener Leber behandelte, gelungen, ein organspezifisches Hepatotoxin herzustellen, das geeignet war, bei anderen Tieren schwere Leberschädigungen hervorzurufen Auch FIESSINGER[5] konnte nach Vorbehandlung von Tieren mit Leber einen Antikörper gegen dieses Organ mit Hilfe der Komplementbindungsmethode nachweisen

Ikterus

Wir kommen nun zur Frage des Ikterus[6]. Am liebsten möchte ich mich ganz um dieselbe herumdrücken; denn ich habe sie nie geliebt; da das aber doch nicht gut geht, will ich wenigstens recht kurz sein und nur hervorheben, was mir besonders wichtig erscheint Also wodurch kann ein Ikterus, außer durch massenhaften Blutkörperchenzerfall (s o. S. 372), bedingt sein? 1. Durch den Verschluß der großen Gallenwege. Das ist ja ganz selbstverständlich. 2. Jedoch auch ohne einen solchen kann nach EPPINGER ein Ikterus zustande kommen, nämlich durch Thrombenbildung in kleinen Gallengängen mit Ruptur derselben und Übertritt der Galle in die Lymphwege. Das ist oft der Fall bei »Pleiochromie« mit zäher farbstoffreicher Galle. 3. Jedoch auch ohne eine solche Thrombenbildung kann eine Verengerung der feinsten Gallenwege durch einen Katarrh zustandekommen, oder aber durch eine Schwellung der fettig degenerierten Leberzellen (z. B. bei der Phosphorvergiftung). 4. Ob es eine Parapedese der Galle im

---

[1] ROTHBERGER und WINTERBERG, Zeitschr f exper Pathol 1905, Bd 1, S 312. — GULECKE, ebenda, 1906, Bd 3, S. 706, vgl FISCHLER und SCHRODER (Klinik Krehl), Arch f exper Pathol. 1909, Bd 61, S 428 — LONDON, Handb d. biochem Arbeitsmeth 1910, Bd. 3, S. 114

[2] E. JERUSALEM, (aus d experim biol. Abt. d. pathol. Instituts Berlin), Zentralbl f. Physiol 1910, Bd 24, S 837.

[3] **Literatur über den Stoffwechsel bei Leberalterationen:** W. WEINTRAUD, Noordens Handb d Pathol des Stoffw. 1906, 2. Aufl., Bd. 1, S. 741—827. — C NEUBERG, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 4, II, S 334—338. — E MAGNUS-ALSLEBEN, Über die Bedeutung der Eckschen Fistel für die normale und pathol Physiologie der Leber Ergebn der Physiol 1920, Bd 18, S 52—78 — F. C. MANN und TH B. MAGATH, (Rochester), Die Wirkungen der totalen Leberextirpation, ebenda, 1924, S 212—278.

[4] G. JOANNOVICS, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S 228, vgl dort die ältere Literatur.

[5] N. FIESSINGER, Journ. de Physiol 1908, Vol. 10, p. 657, 671.

[6] **Literatur über Ikterus:** H. EPPINGER, Ergebn d. inneren Med. 1908, Bd. 1, S. 107—156. — J. WOHLGEMUTH, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 4, S. 621—626.

Sinne MINKOWSKIS wirklich gibt oder nicht, vermag ich Ihnen bei bestem Willen nicht mitzuteilen. Es wird darunter eine Funktionsstörung der Leberzellen verstanden, bei der der Farbstoff in falscher Richtung abgegeben wird, nämlich statt in die Gallenwege direkt in die Blutbahn hinein.

Es kann merkwürdigerweise unter Umständen ein richtiger Ikterus bestehen, ohne daß Gallenfarbstoff in den Harn übertritt. Vielleicht ist das der Fall, weil das sogenannte »dynamische« Bilirubin (ich kann diesen Ausdruck ganz und gar nicht ausstehen), besonders fest an die Kolloide des Blutes gebunden, vielleicht auch nur deshalb, weil das Nierenfilter abnorm gedichtet ist. Näheres in der Stoffwechsellehre!

Unendlich viel ist über den Icterus neonatorum gesagt, geschrieben und gestritten worden Sind wir davon gescheiter geworden? Nun, vielleicht doch ein wenig! Ich pflege es als Symptom eines Fortschrittes in der Biochemie anzusehen, wenn die Erklärungen einfach zu werden anfangen. Denn ich habe immer gefunden, daß die Erscheinungen selten so kompliziert sind, wie die Gelehrtenköpfe. Ich glaube, die Frage des Icterus neonatorum kommt allmählich dem Stadium der Einfachheit naher.

Vor allem wissen wir heute, was diese physiologische Erscheinung, die $^2/_3$ aller Neugeborenen betrifft, nicht ist. Sie ist nicht (wie ältere Autoren, wie EPSTEIN u a meinten), durch eine Infektion bedingt; ebensowenig durch einen Katarrh oder eine Stauung in den großen Gallenwegen; dafur bietet sich nach KNOPFELMACHER und EPPINGER gar kein Anhaltspunkt. Daß das Bilirubin dabei teilweise aus der mütterlichen Plazenta stamme (wie SCHICK meint), leuchtet mir nicht ein. Ich möchte eher glauben, daß der Icterus neonatorum auf das Zusammenwirken mehrerer Momente zuruckzuführen sein durfte Auf einen vermehrten Zerfall von roten Blutzellen, so eine Art »Blutmauserung«, sodann auf eine funktionelle Leberschwache. Vielleicht ist die Leber der Neugeborenen noch einige Zeitlang funktionell minderwertig. (U. a. ist der bekannte Kinderarzt FINKELSTEIN dieser Meinung.). Als drittes Moment käme schließlich eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße in Betracht (SCHIFF und FÄRBER). Es scheint mit da eine Feststellung (RATNOFFS) sehr interessant und lehrreich zu sein: Man hat im Stuhle ikterischer Neugeborener gelegentlich okkultes Blut nachweisen können; bei nicht ikterischen Neugeborenen aber fast nie

Chemische Zusammensetzung der pathologisch veränderten Leber

Angesichts der zentralen Stellung, welche die Leber im Stoffwechsel einnimmt, wäre die genaue Kenntnis ihrer chemischen Zusammensetzung[1]) und der Veränderungen derselben unter pathologischen Bedingungen sicherlich eine Sache von großer Wichtigkeit Tatsächlich ist das, was wir in dieser Richtung wissen, nicht viel mehr als kümmerliches Stuckwerk So wissen wir z B nach G HOPPE-SEYLERS Untersuchungen, daß die Trockensubstanz der menschlichen Leber rund 300 g) bis auf das Doppelte vermehrt sein kann, insbesondere bei trüber Schwellung, Fettleber und Zirrhose; dagegen bis auf die Hälfte vermindert bei akuter und chronischer Atrophie, atrophischer Zirrhose und Blutstauung. Der Gesamteiweißgehalt normal 240 g) kann bei trüber Schwellung verdoppelt sein, bei akuter und chronischer Atrophie jedoch bis 100 g vermindert Der (nicht koagulable) Reststickstoff erscheint bei der akuten gelben Leberatrophie und bei eitrigen Entzündungen relativ vermehrt; Leuzin und Tyrosin finden sich bei akuter gelber Leberatrophie und bei der Phosphorvergiftung in Leber und Galle Auch Zystin ist gelegentlich in der Leber angetroffen worden

Von den Schwankungen des Fett- und Kohlehydratgehaltes der Leber soll in der Stoffwechsellehre noch oft die Rede sein.

---

[1]) **Literatur über die Chemie der Leber.** J. WOHLGEMUTH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 595—602.

Chondroitinschwefelsäure ist in der normalen Leber anscheinend nicht vorhanden, wohl aber findet sie sich nach ODDI und nach C. NEUBERG reichlich in der amyloid degenerierten Leber

Groß ist die Zahl der in der Leber nachgewiesenen Organfermente Autolytische, polypeptidspaltende und desamidierende Fermente, Arginasen und Nukleasen, Diastasen und glykolytische Fermente, Lipasen, Oxydasen der verschiedensten Art, Katalasen usw.

F HOFMEISTER (1901) hat sich vorgestellt, daß alle die kolloidalen Fermentmoleküle in ein und derselben Zelle räumlich voneinander getrennt seien und daß so ihr geordnetes Zusammenspiel ermöglicht werde. Bei aller Verehrung für meinen Lehrer glaube ich doch, daß eine derartige Vorstellung heute als durchaus veraltet bezeichnet werden muß.

Pathologische Veränderungen der Gallenzusammensetzung.

Ganz auffallend mangelhaft sind wir über die Veränderungen der chemischen Zusammensetzung der Galle unter pathologischen Verhältnissen orientiert. Es ist ja selbstverständlich, daß ein Sekret, das nicht direkt nach außen entleert wird, nicht so genau bekannt sein kann wie etwa der Harn. Daß aber die pathologischen Veranderungen des Sekrets der größten Drüse des Körpers, genau genommen, so gut wie unbekannt geblieben sind, beweist nur, wie weit auf manchen Gebieten der Pathologie die chemische Erkenntnis hinter der morphologischen Erforschung zurückgeblieben ist. Es wäre allmählich wirklich an der Zeit, daß dies anders würde.

Das wenige Wissenswerte, das hinsichtlich pathologischer Gallenveränderungen bekannt ist, bedarf nicht vieler Worte. Als Gegenstück zu der (schon mehrfach erwähnten) reichlichen Farbstoffbildung nach toxischem Blutkörperchenzerfall wäre die pigmentäre Acholie zu betrachten, die bei fettiger Degeneration der Leber, bei Tuberkulose u. dgl. wiederholt bemerkt worden ist[1]). Auf die auffallende Armut der Galle an Gallensäuren bei Amyloidleber hat bereits HOPPE-SEYLER aufmerksam gemacht. Unter Umständen kann Blut und Eiweiß in die Galle übertreten. So beobachtete PILZECKER im Laboratium KOSSELS, daß nach Arsenvergiftung reichlich koagulables Eiweiß mit der Galle ausgeschieden werden kann, noch bevor solches im Harne nachweisbar wird. Nach Phosphorvergiftung floß aus der Tiefe der Leber eine dicke braunrote Flüssigkeit, die zahlreiche rote Blutkörperchen und die »Schatten« solcher enthielt. GÜRBER und HALLAUER[2]) sahen nach intravenöser Kaseineinspritzung bei Kaninchen diese Proteinsubstanz nicht nur in den Harn, sondern auch in die Galle übergehen. SIGMUND LANG[3]) machte das Vorkommen von Fibrinogen in der Galle phosphorvergifteter Tiere wahrscheinlich. Bei akuter gelber Leberatrophie wurde gelegentlich das Auftreten von Leuzin und Tyrosin in der Galle beobachtet u. dgl., alles das kann jedoch nur als Stückwerk gelten.

Analytische Zusammensetzung der Galle.

An sich ist ja die Galle und ihre Zusammensetzung[4]) sicherlich nicht von geringerem Interesse als der Harn; und nur auf den sozusagen zufälligen Umstand, daß es so viel bequemer ist, den Urin eines lebenden Menschen, als seine Galle aufzufangen, ist es zurückzuführen, daß wir über den Chemismus der letzteren so unvergleichlich schlechter orientiert sind. Aber wenn schon die Gewinnung der Galle lebender Menschen ihre

---

[1]) A. PILZECKER, Zeitschr. f physiol. Chemie 1904, Bd 41, S. 157

[2]) A. GÜRBER und B HALLAUER (Physiol. Inst. Würzburg), Zeitschr f. Biol, 1904, Bd. 45, S. 372.

[3]) S. LANG (Klinik von Friedrich Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol 1906, Bd. 3, S. 473.

[4]) **Literatur über die Zusammensetzung der Galle.** J. WOHLGEMUTH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd 4, S. 603—608.

natürlichen Schwierigkeiten hat, ist es doch nicht recht einzusehen, warum das Sektionsprotokoll nichts anderes über die Galle aussagen dürfe, als daß sie grün oder braun, schleimig oder dunnflüssig sei: es gibt da sicherlich Interessanteres zu beobachten!

Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich mich mit meinen Mitarbeitern ERNST v CZYHLARZ und ADOLF FUCHS[1]) seinerzeit bemüht ein analytisches Verfahren auszuarbeiten, das schon mit der geringen, in einer normalen menschlichen Gallenblase enthaltenen Gallenmenge die Analyse in bezug auf die wichtigsten Bestandteile auszuführen gestattet. Trockensubstanz und Asche, Gallenfarbstoff kolorimetrisch nach Überführung in Biliverdin), Muzin (durch Alkoholfällung und Fett (nach Ätherextraktion); das Cholesterin wurde kolorimetrisch auf Grund der Grünfärbung bestimmt, welche in einer Chloroformlösung desselben mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure auftritt[2]. Zur Bestimmung der Cholsäure aber wurde die Galle in einem Druckfläschchen der langdauernden Einwirkung sehr konzentrierter Kalilauge in der Wärme ausgesetzt, um die gepaarten Gallensäuren zu spalten. Sodann wurde die Cholsäure mit Salzsäure ausgefällt, der Niederschlag abgetrennt, in Alkohol gelöst und der Lösungsrückstand in einem Wagegläschen zur Wägung gebracht.

Ich führe die Analyse einer normalen menschlichen Mischgalle als Beispiel an:

Gallensaure Salze	3,68%
Fett	0,43%
Cholesterin	0,25%
Gallenfarbstoffe	0,06%
Muzin	1,45%
Anorganische Salze	0,85%
Rest[3])	0,33%
	7,05%
Wasser	92,95%
Trockensubstanz	7,05%
	100,00%

Unsere Analysen pathologischer Gallen sind über einzelne Stichproben nicht hinausgelangt, — der Krieg ist dazwischen gekommen und seitdem haben andere Sorgen und Interessen es mir noch nicht gestattet, mich wieder mit diesen Dingen zu beschäftigen. Ich zweifle aber nicht daran, daß eine zweckentsprechende Kombination von Tierexperimenten mit einer analytischen Auslese pathologisch-anatomischen Materiales Fortschritte zeitigen würde.

Gallensteine.

Jetzt aber muß ich aber, wohl oder übel, Ihre Aufmerksamkeit für jenes Teilproblem der Physiologie und Pathologie der Galle in Anspruch nehmen, das naturgemäß für die Ärzte doch im Vordergrund des Interesses

Gallensteine.

---

1) E v. CZYHLARZ, A. FUCHS und O. v. FÜRTH, Biochem Zeitschr. 1913, Bd. 49, S. 120.

2) Nach E. SCHULZE und GRIGAUT.

3) Harnstoff tritt in der Galle von Haifischen und Rochen, deren ganzer Organismus gewissermaßen von dieser Substanz durchtränkt ist, in großen Mengen auf und bildet sogar einen Hauptbestandteil der Galle. In menschlicher Fistelgalle schwankt der Harnstoffgehalt zwischen 0,02—0,04% und scheint etwas geringer als derjenige des Blutplasmas der betreffenden Personen (J. B COHEN, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 516). Bei Urämie beteiligt sich die Galle sicherlich an der vikariierenden Ausscheidung des Harnstoffes.

Auch im Harnsäurestoffwechsel dürfte die Galle eine Rolle spielen. Der Gehalt menschlicher Galle an Harnsäure wird von BRUGSCH und ROTHER mit 0,1—0,2% bewertet (Klin Wochenschr 1922, S. 1720), von anderer Seite her allerdings geleugnet (HARPUDER, Klin. Wochenschr. 1923, Heft 10).

steht, für die Frage der Gallensteinbildung[1]. Sie wissen, daß im Laufe eines Jahrhunderts eine geradezu ungeheure Literatur diesem Probleme gewidmet worden ist und daß trotzdem auch heute noch die ganze Frage von ihrer Klärung weit entfernt erscheint. Fürchten Sie nicht, daß ich Sie mit einem Wuste von Gelehrsamkeit molestieren werde. Ich möchte einfach versuchen, Ihnen ganz schlicht und einfach den Stand der Frage, so gut ich ihn zu beurteilen vermag, in seinen Hauptzügen darzulegen.

Da scheint mir denn vor allem die von ASCHOFF vertretene Auffassung einen Fortschritt zu bedeuten, daß es zwei Kategorien von Gallensteinen gibt. entzündliche und nicht entzündliche. Die letzteren sollen immer nur in der Einzahl auftreten und einer Cholesterinkristallisation infolge abnormer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute und einer abnormen Cholesterinanhäufung in der Galle ihre Entstehung verdanken[2] Es handelt sich in diesem Falle um reine Cholesterinsteine von radiärem, grobkristallinischem Bau. Dieselben können in allen Lebensaltern vorkommen und brauchen niemals zu Beschwerden oder gar zu Gallensteinkoliken zu führen. Dabei entbehrt die Gallenblase zunächst jeglichen Zeichens von Entzündung. Kommt es dann später doch noch zu Cholezystitis, so kann sich um den nicht entzündlichen Kern von Cholesterin eine Schale von Cholesterinpigmentkalk bilden.

Der Kategorie der nicht entzündlichen Gallensteine steht die Kategorie der entzündlichen Gallensteine gegenüber.

Soviel ich sehe, stehen gegenwärtig insbesondere dreierlei Deutungen der entzündlichen Gallensteinbildung in Diskussion.

Schon die schuldige Erfurcht verlangt es, daß ich die Naunynsche Theorie in erster Linie erwähne, die von dem berühmten, kürzlich verstorbenen Altmeister der Klinik der Gallenerkrankungen herrührt. Mit bewundernswürdiger jugendlicher Elastizität hat der greise Meister, dessen Persönlichkeit zu meinen liebsten Straßburger Erinnerungen zählt, erst vor wenigen Jahren seine Ansichten in einem Artikel zusammengefaßt. NAUNYN stellt sich also die Sache ungefähr so vor: Das Primäre bei der Gallensteinerkrankung wäre eine Gallenstauung. Infolge der Gallenstauung kommt es dann zu einer Einwanderung von Bacterium Coli. Dadurch entsteht weiter eine Desquamation des Epithels der Schleimhaut der Gallenblase. Aus den desquamierten Epithelien tritt das Cholesterin in Form stark lichtbrechender Tropfen aus, die sich zu Klumpen verdichten und schließlich zu Steinen kristallisieren. Dabei legte NAUNYN Wert auf die

---

[1] **Literatur über die Chemie der Gallensteinbildung.** B. NAUNYN, Klinik der Cholelithiasis, Leipzig 1892. Verl F. C. W. Vogel. — Ferner. Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie 1921, Bd. 33, Heft 1 und Arch. f. exper Pathol. 1922, Bd 93 — RIEDEL, Erfahrungen über die Gallensteinkrankheit, Berlin 1892. — R PALTAUF, Gallenwege, in Lubarsch-Ostertags Ergebn. 1896, Bd. 3, S. 337. — L. ASCHOFF, Klin Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 1345 — J. WOHLGEMUTH, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 4, S. 626—630. — Vgl auch K. GLASSNER, Wien Klin. Wochenschr. 1918; MARGOT NATHAN (Med Klin Gießen). Virchows Arch 1920, Bd. 228, S. 51; K. TERIMOUMI (Inst v. Aschoff). Beitr. z. path. Anat. 1924, Bd. 72, S. 456.

[2] Demgegenüber hat eine neue englische Untersuchung (J M H. CAMPELL, London, Quarterly Journ of Med. 1924. Vol 18, p. 123) bei mehr als 50 an Gallensteinen laborierenden Patienten jegliche Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutes vermißt. Die Gallensteine sollen in erster Linie durch Störungen mechanischer Natur bedingt sein, die besonders im Verlaufe der Gravidität häufig Cholezystiden herbeiführen. — Bei wild lebenden Fleischfressern sollen niemals Gallensteine auftreten. wohl aber bei Pflanzenfressern, was mit Rücksicht auf die früher (Vorl. 10) erörterte Hypothese eines pflanzlichen Ursprunges des Cholesterins von besonderem Interesse ist.

Auffassung, daß diese Kristallisation (etwa durch Vorgänge adsorptiver Natur) sich um ein kolloidales Gerust, das aus Epithelzellen, Schleim- und Fibrinflocken besteht, gruppiere. Die plastische Natur der Gallensteine einerseits, die Bildung Liesegangscher Niederschlagsringe in den Gallensteinen andererseits, weisen deutlich auf kolloidale Vorgänge hin.

Eine moderne Auffassung, der auch ASCHOFF zuneigt, ist die, daß nicht der desquamative Katarrh das Wesentliche sei, sondern die bakterielle Zersetzung der Galle. Tatsache ist es, daß vielfach im Zentrum der Steine Bacterium Coli kulturell nachgewiesen werden konnte (zuweilen fanden sich auch Bakterien der Typhusgruppe). Auch ist es wiederholt gelungen, bei Tieren Steine künstlich zu erzeugen, wenn man die Gallenblase infiziert und nachher den Choledochus unterbunden hat. (Dabei möchte ich aber doch loyalerweise Ihnen nicht die Tatsache unterschlagen, daß man auch durch sterile Lanolininjektionen in die Gallenblase Steine erzeugt hat.) Damit soll durchaus nicht gesagt sein, daß, wenn auch die Hauptmenge des Cholesterins aus der eingedickten und zersetzten Galle stammt, deswegen die Schleimbildung der entzündlich gereizten Gallenblasenwand ganz bedeutungslos sein müsse. Insbesondere der Kalkgehalt der Galle wird dadurch erhöht und die Bildung von Kalkkonkrementen begunstigt Jedoch auch die Frage, ob die Gallenblasenwand imstande sei, Cholesterin zu sezernieren, kann nicht rundweg verneint werden Gerade eine ganz neue Arbeit aus Aschoffs Institute weist darauf hin, daß zwar die normale Gallenblasenwand des Hundes eher resorbiert als ausscheidet, die entzundete, mit Coli infizierte Schleimhaut aber tatsachlich Cholesterin ausscheidet.

Als dritte moderne Theorie der Gallensteinbildung wäre wohl die physikalisch-chemische Theorie von Lichtwitz zu nennen. Beachten Sie, daß es doch eigentlich ein Wunder ist, daß das an sich in Wasser ganz unlösliche Cholesterin in einer wässerigen Flüssigkeit, wie es die Galle ja ist, gelöst sein kann. Das ist tatsächlich nur dadurch moglich, daß die Galle ein kompliziertes, dabei labiles physikalisch-chemisches System darstellt, in dem durch die Zusammenwirkung von Fetten, Seifen, Lezithin und Gallensäuren das Cholesterin in Lösung gehalten wurde. Jede Störung des Lösungsgleichgewichtes kann ein Ausfallen des Cholesterins bewirken Eine derartige Störung kann nun z B durch Zersetzung der Gallensäuren, durch die von Bakterien produzierte Säure, vor allem aber durch elektrisch geladene Kolloide, wie Eiweiß, Schleim, herbeigefuhrt werden. So kann nicht nur das Cholesterin, sondern auch Bilirubinkalk, kohlensaurer und phosphorsaurer Kalk ausgefällt werden. Durch Impfung von Galle mit Pyozyaneus oder Proteus ist künstliche Cholesteringriesbildung erzeugt worden. — (Umgekehrt sah K. GLÄSSNER menschliche Gallensteine in die Gallenblase von Hunden implantiert, der Auflösung anheimfallen)

Sie haben wohl selbst die Empfindung, daß zwischen den verschiedenen Theorien der Gallensteinbildung kein schroffer Gegensatz besteht. Vielleicht — und das ist meine persönliche Meinung — haben NAUNYN, ASCHOFF und LICHTWITZ alle zugleich Recht. Dabei fällt mir ein Ausspruch von NIETZSCHE ein. »Die ungenaue Beobachtung sucht in der Natur überall Gegensätze, wo nur Gradverschiedenheiten sind. Unsäglich viel Schmerzhaftigkeit Anmaßung, Härte, Entfremdung ist so in die menschliche Empfindung hineingekommen, dadurch, daß man Gegensätze an Stelle der Übergänge zu sehen meinte.«

XXVIII. Vorlesung.

Die Niere.

Die Funktion der Niere.

Die heutige Vorlesung, die ein ungefahres Bild des gegenwärtigen Standes der Lehre von der Nierenfunktion vor Ihnen entrollen soll, wie sich dasselbe dem Auge des physiologischen Chemikers darbietet, bereitet mir — ich will es Ihnen nicht verhehlen — schwere Sorgen. Die Materie, die dieses Kapitel umfaßt, ist so ungeheuer umfangreich, daß eine gewissenhafte historische Entwicklung und eine durchaus objektive und vollständige Erörterung jedes »Für« und jedes »Wider« in allen Punkten ungefähr soviel Raum erfordern dürfte, wie für die Gesamtheit dieser Vorlesungen zu Gebote steht. Wenn ich also das, was mir die Quintessenz des Ganzen zu sein scheint, in den engen Rahmen einer Vorlesung zusammenzudrängen versuche, so kommt ein stark subjektives Moment mit ins Spiel. Das läßt sich leider nicht vermeiden. Ich kann Ihnen eben, wenn ich nicht eine Monographie schreiben will, hier nichts anderes bieten, als ein Bild davon, wie sich diese ganze Frage eben in meinem Kopfe spiegelt, und nur als solches, nicht aber als dogmatische Feststellung, bitte ich Sie, meine heutigen Auseinandersetzungen hinzunehmen.

Zusammensetzung des Harnes.

Um Ihnen einen Begriff von der schwankenden Zusammensetzung des Harnes zu geben, teile ich zwei Analysen Bunges mit:

24 stündiger Harn eines jungen Mannes bei ausschließlicher Ernährung mit

	Fleisch	Brod
Volumen . . .	1600 ccm	1900 ccm
Harnstoff . .	67 g	21 g
Harnsäure . .	1,4	0,3
Kreatinin . .	2,2	1,0
K_2O	3,3	1,3
Na_2O	4,0	3,9
CaO	0,3	0,4
MgO	0,3	0,1
Cl	3,8	5,0
SO_3	4,7	1,3
P_2O_5	3,5	1,7

Als runde Mittelzahlen für den 24Stunden-Harn eines mit gemischter Nahrung ernährten gesunden Menschen werden etwa angeführt: Harnvolumen 1500 ccm, Harnstoff 15 g, Harnsäure 0,4 g, Hippursäure 0,5 g, Kreatinin 0,4 g, sonstige organische Stoffe 2,0 g, NaCl 9,0 g; H_2SO_4 1,0 g, H_3PO_4 2,0 g, Kali 4,0 g, Natron 4,5 g, Kalk 0,3 g.

Eine sehr sorgfältige Untersuchung[1]) der Stickstoffverteilung im normalen Wiener Mischharne bei normaler Vorkriegsernährung, die in meinem Laboratorium ausgeführt worden ist, hat ergeben, daß vom Gesamtstickstoffe entfallen: auf Harnstoff-N 81,3%, Ammoniak-N 5,7%, Harnsäure-N 1,7%, Purinbasen-N 0,3%, Hippursäure-N 0,7%, Kreatinin-N 3,4%, Oxyproteinsäure-N 3,1%, Aminosäure-N 2,4%, unbestimmter Rest 1,4%. Näheres s. u. Vorl. 46!

Filtration, Sekretion und selektive Resorption.

Wenn wir uns klarmachen wollen, wie die Niere Blutflüssigkeit zu Harn umzuwandeln vermag, können wir die Tatsachen zunächst um drei Hauptbegriffe herum gruppieren: Die Filtration, die Sekretion und die Rückresorption; und zwar verstehe ich die Filtration im Sinne der LUDWIGschen Lehre, derzufolge ein Blutfiltrat (Plasma minus Eiweiß) die Glomeruli passieren kann. Die Sekretion verstehe ich im Sinne HEIDENHAINS als aktive und selektive Tätigkeit der Nierenepithelien, endlich die Rückresorption als die Fähigkeit gewisser Nierenelemente (namentlich der Marksubstanz), eine Wasserentziehung, beziehungsweise eine selektive Aufsaugung gelöster Bestandteile vorzunehmen.

Jedes einzelne dieser Momente ist bei älteren Erklärungsversuchen bevorzugt worden, und wenn dies nicht in allzu einseitiger Weise geschehen wäre, hätte sich der Streit zwischen der Ludwigschen Filtrationstheorie und der Heidenhainschen Sekretionstheorie meines Erachtens schwerlich so endlos in die Länge gezogen. Die Anhänger der ersteren waren der Meinung, die Harnbildung werde ausreichend durch die Annahme erklärt, daß das eiweißfreie Glomerulusfiltrat auf seinem Wege durch die Harnkanälchen durch Rückresorption von Wasser konzentriert wird. Die Anhänger HEIDENHAINS dagegen betonten die Entstehung des Harnes durch einen selektiv-sekretorischen Prozeß.

Wie ich nun zu Ihrer schnellen Orientierung vorausschicken möchte, bin ich der Meinung, daß beide Parteien recht gehabt haben, und daß, wie gesagt, allen drei Hauptfaktoren (Filtration, Sekretion, Rückresorption) ihr Anteil an den Vorgängen der Harnbildung zukommt[2]).

Eine sekretorische Funktion der Tubuli kann nicht bestritten werden. Manche Autoren sind nun der Ansicht, daß die Annahme einer solchen neben den Filtrationsvorgängen in den Glomerulis zur Erklärung aller beobachteten Tatsachen genügt. Neben dieser Anschauung, die von manchen Kennern dieses Gebietes wie MAGNUS, BARCROFT, HÖBER, ASHER u. a.[3]) vertreten wird, macht sich jedoch auch die eingangs erwähnte

---

[1]) KLARA KOHN, Wiener klin Wochenschr. 1920, Nr 47.

[2]) Ich verzichte hier herzlich gerne auf die Erörterung der endlosen Argumente, welche für und gegen die Filtrations- und Sekretionstheorie angeführt worden sind. Ich verweise diesbezüglich auf meine Darstellung des Gegenstandes in der 1. Auflage dieses Werkes (Probleme I, Vorl XVII) sowie auf die ältere **Literatur über die Vorgänge der Harnbildung:** K. SPIRO und H. VOGT, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 414—437. — R. METZNER, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, Teil II, S. 207—292. — R. MAGNUS, ebenda 1910, Bd. 3, Teil I, S. 477—535. — R. HÖBER, Korányi und Richters Handb. d. physikal. Chem. und Med. 1907, Bd. 1, S. 380—435. — KORÁNYI, ebenda Bd. 2, S. 133—222. — L. ASHER, Biochem. Zentralbl. 1906, Bd. 2, S. 1—10, 33—37. — F. N. SCHULZ, Die Tätigkeit der Niere, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 611—686.

[3]) Vgl. R. MAGNUS, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, Teil I, S. 509, 534. — J. BARCROFT and H. STRAUB, Journ. of Physiol. 1910, Vol. 41, p. 145. — J. BOCK (Kopenhagen), Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 57, S. 183; 1908, Bd. 58, S. 227.

Auffassung geltend, daß neben den Vorgängen der Filtration und Sekretion im Bereiche der Glomeruli und Tubuli eine weitere Eindickung des Harnes durch Wasserresorption in den Kanälchen des Nierenmarkes erfolgt. Gestatten Sie mir, Ihnen die wichtigsten Tatsachen, die mir zugunsten dieser Annahme zu sprechen scheinen, in aller Kürze vorzuführen.

Zu einer solchen Annahme hat zuerst die vergleichend-anatomische Beobachtung geführt, derzufolge bei im Wasser lebenden Wirbeltieren, die also nicht auf Wassersparung angewiesen sind, das Kanalsystem des Nierenmarkes weit weniger ausgebildet ist als bei Landtieren[1].

Im gleichen Sinne ist die Beobachtung gedeutet worden, daß von den Nieren ausgeschiedene Farbstoffe, Harnsäurekonkremente u. dgl sich erst im Marke dichter ballen, daß sich ferner bei Albuminurie das Eiweiß erst daselbst zu kompakten Zylindern verdichtet. Die Annahme resorptiver Vorgänge im Bereiche des Nierenmarkes ist ferner aus histologischen Beobachtungen nach Injektion von Farbstoffen, Ferrozyankalium und dergleichen in das Nierenbecken beziehungsweise in das Markparenchym erschlossen worden[2]; ferner auch aus dem Umstande, daß man in den einen Ureter eines Tieres eingebrachtes Indigokarmin nach einigen Minuten in der anderen Niere vorgefunden hat usw.

Es wäre sehr verlockend, die auffällige Steigerung der Harnmenge und Verminderung der Harnkonzentration nach operativer oder traumatischer Läsion des Nierenmarkes im gleichen Sinne zu verwerten, wenn es sich nicht ergeben hätte, daß die verschiedensten Eingriffe, z. B. das Abtragen eines Nierenpoles, das Abziehen der Nierenkapsel, einen ähnlichen Effekt herbeizuführen vermögen[3])

Ruckresorption von Kristalloiden in den Harnröhrchen.

Die wichtigsten Beweisgründe für die Existenz einer selektiven Resorption im Bereiche des Nierenmarkes sind meines Erachtens durch neuere Untersuchungen aus dem Laboratorium HANS H. MEYERS[4]) erbracht worden. Es hat sich durch Versuche GRUNWALDS über die Chlorausscheidung an chlorarm gefutterten Kaninchen als sehr wahrscheinlich ergeben, daß die Ausscheidungsstelle des Kochsalzes der Glomerulus ist Wahrend der prozentuelle Kochsalzgehalt der Nierenrinde nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist, unterliegt derjenige des Nierenmarkes je nach dem Kochsalzreichtum des Tieres großen Veränderungen die am einfachsten durch Vorgänge der Rückresorption erklärt werden können Unter der Wirkung einer Diuretinvergiftung scheint sich eine Lähmung dieser Ruckresorption zu vollziehen Auch kann man bei chlorarm gefutterten Tieren durch dieses Gift immer wieder Kochsalzausscheidung erzeugen, bis die Tiere schließlich an Chlormangel zugrunde gehen

Noch lehrreicher sind analoge Versuche von NISHI über die Zuckerausscheidung Es hat sich ergeben, daß die Nierenrinde normalerweise zuckerhaltig ist. Der Zucker wird auf dem Wege durch die Harnkanälchen rückresorbiert, derart, daß der Harn im Bereiche des Markes zuckerfrei wird Ist dagegen das Glomerulusfiltrat

---

[1]) G HUFNER, Zur vergleichenden Anatomie und Physiologie der Harnkanälchen Leipzig 1866

[2]) H RIBBERT, Virchows Arch 1883, Bd 93, S 169.

[3]) H RIBBERT, l c. H H MEYER, Sitzungsber d naturwiss Ges zu Marburg, Juli 1902. — K. BUJNIEWIZ, Le Physiologiste russe Vol 2, p 196, zit n Ergebn. d Physiol Bd 1, S 427. — Vgl. auch BRADFORD, Journ. of Physiol 1898, Vol. 23, p 415. — RUSCHHAUPT, Pflügers Arch 1902, Bd. 91, S 619.

[4]) H FR GRÜNWALD (Pharmakol. Inst. Wien), Arch f. exper Pathol. 1909, Bd. 60, S. 360 — M. NISHI, ebenda 1910, Bd 62, S 329; vgl auch E FREUDENBERG, Inaug-Dissert München 1910, zit. n Zentralbl. f. d ges. Biol. 1911, Bd. 11, S. 828.

infolge Hyperglykämie abnorm zuckerreich oder ist die Rückresorption des Zuckers unzureichend oder findet endlich (und dies scheint bei der Phloridzinvergiftung der Fall zu sein) eine Zuckerausscheidung in den Harnkanälchen statt so kommt es zu einer Glukosurie.

HANS H. MEYER[1]) hält daher (und, wie ich glaube, mit vollem Rechte die durch frühere Untersuchungen wahrscheinlich gewordene Tatsache, daß die Tubuli diffusible Kristalloide zu resorbieren vermögen, durch die vorliegenden Untersuchungen für sicher bewiesen Für die Rückresorption von Wasser hat auch ERNST FREY[2]) zahlreiche Beobachtungen beigebracht

Innervation der Niere[3])

Auf die Frage, ob man die Existenz sekretorischer Nerven für die Niere zuzugeben genötigt ist, oder ob man mit der Annahme vasomotorischer Nerven auskommt, möchte ich hier nicht näher eingehen. Daß die Nierentätigkeit auf reflektorischem Wege weitgehend beeinflußt werden kann, unterliegt keinem Zweifel Ich hatte selbst, gemeinsam mit meinem Kollegen C. SCHWARZ[4]) Gelegenheit ein interessantes Beispiel einer derartigen reflektorischen Beeinflussung kennen zu lernen Wir sahen, daß ein peritonealer Reizzustand, der durch Injektion von Pankreasgewebe, Terpentinöl oder Aleuronat bei Tieren künstlich hervorgerufen worden war, die Sekretionstätigkeit der Niere derart beeinflussen kann, daß die Ausscheidung der gelösten Bestandteile erheblich abnimmt, ohne daß die Menge der Harnflüssigkeit gleichzeitig eine auffallende Verminderung zeigen müßte

ASHER[5]) hat dargetan, daß die Niere außer vom Vagus und Splanchnikus auch vom Bauchsympathikus her innerviert wird. — Vagusdurchschneidung setzt die Sekretionsschwelle für die Zuckerausscheidung herab, so daß leichter und mehr Zucker ausgeschieden wird[6]) Nach PIQUÉE bei Kaninchen tritt nicht nur die bekannte Zuckerausschüttung im Harne auf, sondern es kommt auch zu Polyurie, wobei die Kochsalzausscheidung auf das zehnfache erhöht sein kann Man dürfte also eigentlich ebenso gut von einem »Salzstiche« wie von einem »Zuckerstiche« reden Auch vom Kleinhirne, vom Thalamus, sowie vom Infundibulum aus ist Polyurie auslösbar Nach doppelseitiger Splanchnikusdurchschneidung bleibt der Effekt aus; der Splanchnikus stellt also die Verbindung zwischen dem verlängerten Marke und der Niere her[7]). Die Nervi splanchnici minores scheinen die Nierendurchblutung und damit auch die Wasser- und Elektrolytausscheidung zu regeln die unteren Grenzstrangfasern sollen angeblich die Wasserstoffionenkonzentration (im Wege der Ammoniakbildung und der Phosphatausscheidung) regeln, wobei sich der Splanchnikus major als Antagonist betätigt, die Stickstoffausfuhr aber soll der Vagus regeln[8]). — Eine total entnervte Niere scheidet reichlich Harn ab[9]).

Farbstoffausscheidung durch die Nieren.

Sehr zahlreich sind die Versuche, die Nierenfunktion durch das Studium der Ausscheidung injizierter Farbstoffe aufzuklären Dieselben weisen auf HEIDENHAINS berühmten Versuch zurück, der in die Blutbahn von Tieren injiziertes indigschwefelsaures Natron in den Epithelien der Tubuli contorti, im Lumen der letzteren sowie in weiter stromabwärts gelegenen Abschnitten widerfand, während die Glomeruli meist ungefärbt geblieben

---

1) HANS H MEYER und R GOTTLIEB, Experimentelle Pharmakologie 1910, S. 296ff

2) E. FREY (Jena), Mitteil am VIII internat Physiologenkongreß, Wien 1910 und Pflügers Arch. 1911, Bd. 139, S. 435, 465, 512, 532.

3) **Literatur über Innervation der Niere:** F. N. SCHULZ, Oppenheimers Handb 1925, Bd 5, S 619—624

4) O. v. FURTH und C. SCHWARZ, Biochem Zeitschr. 1911, Bd 31 S 113.

5) L ASHER und W. JOST, Zentralbl. f. Physiol. 1914, Bd. 18 und Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd 64, vgl. auch PH. ELLINGER (Laboratorium GOTTLIEB, Heidelberg), Arch. f. exper Pathol 1921, Bd. 90.

6) F HILDEBRANDT (Labor. GOTTLIEB), ebenda

7) JUNGMANN und E MEYER (Straßburg), Arch. f. exper. Pathol. 1913, Bd. 73, S. 49.

8) PH. ELLINGER und HIRT, Arch f. exper Pathol 1925, Bd. 106, S 136

9) L ASHER und Mitarbeiter, Zeitschr f. Biol 1913, Bd. 63 und 1917, Bd 68.

waren. Andere Untersuchungen[1] (wie diejenigen von GRUTZNER, SCHMIDT, DRESER, GURWITSCH, RIBBERT, BASLER, HÖBER u. a.) scheinen mir im allgemeinen, soweit ich dieselben zu übersehen vermag, für eine sekretorische Funktion der Tubuli zu sprechen, wenngleich sie auch andere Deutungen nicht ausschließen.

Man hat sich nun weiterhin die Frage vorgelegt, von welchen Faktoren die Aufnahme eines Farbstoffes in die sezernierenden Nierenepithelien abhängig sei. Da hat sich aus den Arbeiten HOBERS und seiner Mitarbeiter die Tatsache ergeben, daß es nicht die Lipoidlöslichkeit ist, welche hier die maßgebende Rolle spielt, lipoidlösliche und -unlösliche Farbstoffe können sich in derselben Vakuole aufgespeichert finden; es erfolgt also keine »selektive Lösung«. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß der Grad des Aufnahmsvermögens in erster Linie vom Lösungszustande abhängt· Jene Farbstoffe, welche von den Nierenzellen sehr schwer aufgenommen wurden, erwiesen sich durchwegs hinsichtlich ihrer Lösungsverhältnisse als hochkolloidal.

Nach neueren Untersuchungen, die HOBER[2]) mit seinen Mitarbeitern an der überlebenden durchströmten Froschniere ausgeführt hat, werden stark disperse Säurefarbstoffe beim Übergange in den Harn konzentriert, mitteldisperse verdünnt, hochkolloidale aber gar nicht durchgelassen. Bei Erhöhung der H^+-Konzentration sinkt die Farbstoffausscheidung. Bei Durchströmung mit eiweißhaltigen Farbstofflösungen tritt viel weniger Farbstoff in den Harn über, als wenn der Farbstoff etwa in Ringer gelöst ist, was in Adsorptionsvorgängen begründet ist. Eine Vitalfärbung gelingt meist nicht.

Isolierte Ausschaltung der Glomeruli und Tubuli.

Eine funktionelle Trennung der Tubuli und Glomeruli[3]) ist mehrfach versucht worden. Der größten Popularität in dieser Richtung erfreut sich ein Versuch von NUSSBAUM, welcher eine solche Trennung dadurch zu erzielen versuchte, daß er beim Frosche die Nierenarterie unterband Dabei werden die Glomeruli ausgeschaltet, während die von der Nierenpfortader versorgten Tubuli noch funktionsfähig bleiben und die Elimination injizierter Farbstoffe zu vollziehen vermögen. Man vermochte weiterhin bei solchen Fröschen auch eine Harnstoffdiurese zu erzielen und so den Beweis dafür zu erbringen, daß die Tubuli als solche wirklich die Harnstoffausscheidung bewerkstelligen können[3])

Einen ähnlichen Effekt hat man durch Injektion von Öl in die Nierenarterie erzielt, dabei werden die Glomeruli durch Embolisierung ausgeschaltet.

Man hat ferner eine funktionelle Trennung der Nierenelemente auch durch Gifte zu erzielen gehofft. Kantharidin soll angeblich hauptsächlich die Glomeruli lädieren und die Tubulusepithelien intakt lassen, das Sublimat dagegen, ebenso wie vom Nierenbecken aus injiziertes Natriumfluorid soll sich umgekehrt verhalten

Einen unmittelbaren Hinweis auf die sekretorische Tätigkeit der Tubuli findet man in Beobachtungen über die Anhäufung von Körnchen in denselben nach Verfütterung von Harnsäure, sowie über die Bildung farbloser Blasen bei Zuckerdiurese usw.

---

[1]) **Ältere Literatur über Farbstoffausscheidung in den Nieren:** NOLL, l c. R MAGNUS, Handb d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 519—521. — R. HOBER, Physik. Chem. 2. Aufl 1906, S 351ff. und Koranyi-Richters Handb. 1907, Bd 1, S 405—412. — Vgl. auch HÖBER und KONIGSBERG, Pflügers Arch 1905, Bd. 108, S. 323 — HOBER und CHASSIN, Zeitschr. f. Kolloidchem 1908, Bd. 3, S. 76. — HOBER und KEMPNER u a

[2]) R. HÖBER und H. JOSHIDA, H. SCHULTEN, E. DAVID, W. DEUTSCH, W. WANKELL, Pflügers Arch. 1924, Bd. 206 und 1925, Bd 208.

[3]) **Literatur über Lokalisierung der sekretorischen Nierenfunktion:** K. SPIRO und H. VOGT, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 429—434. — R MAGNUS, Handb d. Biochem. 1910, Bd, 3 I, S. 521—524, vgl. auch BAINBRIDGE und BEDDARD, Biochem Journ 1906, Vol. 1, p. 255.

Lehrreich sind die Beobachtungen an Tieren mit durch weinsaure Salze künstlich hervorgerufener Nephritis. Eine solche betrifft hauptsächlich die Tubuli. Derartige Tiere vermögen eingeführtes Kochsalz sehr wohl zu eliminieren, während die Ausscheidung von Harnstoff weitgehend beeinträchtigt ist. Es deutet dies darauf hin, daß normaler Weise Harnstoff durch die Tubuli, Kochsalz und Wasser aber durch die Glomeruli hinausbefördert wird[1].

Partielle Nierenausschaltung

Interessante Versuche über partielle Nierenausschaltung sind insbesondere im Laboratorium von F. M. Allen (in Morristown, New Jersey) ausgeführt worden. Es hat sich, wie R. E. Mark[2]) kürzlich berichtet und bestätigt hat, herausgestellt, daß Hunde mit einer halben Niere, also mit einem Viertel des funktionierenden Nierengewebes sehr wohl auskommen können. Solche Tiere sind bei einer wenig Stickstoff und Chlor enthaltenden Schonungsdiät mehr als ein Jahr lang gesund erhalten worden. Bei allzu reichlicher Diät kann sich allerdings Albuminurie, Hämaturie und Urämie einstellen.

Nierentransplantation und Überlebungsversuche

Man hatte gehofft, durch Versuche an der überlebenden Niere bequeme Bedingungen für das Studium der Physiologie der Harnsekretion zu schaffen. Man hat viel Mühe auf die Ausbildung der Methodik derartiger Versuche verwandt[3]). Es hat sich so herausgestellt, daß schon die Defibrinierung des Blutes den Sekretionsvorgang schädigt und daß es daher besser ist, mit Blut zu arbeiten, dessen Gerinnung durch Blutegelextrakt gehindert wird, daß ferner ein Zusatz von Harnstoff zum Blute günstig wirkt; daß Veränderungen des Blutdruckes den Sekretionsvorgang stark beeinflussen, daß dieser durch einen intermittierenden Druck begünstigt wird usw. Alles in allem gewinnt man den Eindruck, daß sich die überlebende Säugetierniere nicht sonderlich für das Studium der physiologischen Leistung dieses Organes eignet. Von dem sekretorischen Vermögen der Nierenepithelien bleibt dabei anscheinend nicht viel übrig, und wenn dem Ureter auch schließlich Flüssigkeit entströmt, ist das, was man zu sehen bekommt, schwerlich viel mehr als ein Filtrationsvorgang, nicht aber etwa normale Harnbildung.

Weit bessere Erfolge hat dagegen R. Höber (a. a. O.) bei seinen ausgedehnten Versuchen an der durchströmten, überlebenden Froschniere erzielt. Es hat sich dabei z. B. herausgestellt, daß zahlreiche stickstoffhaltige Verbindungen in konzentrierterer Form ausgeschieden werden. Dagegen ist bisher kein Kohlehydrat bekannt, das beim Ausscheidungsvorgange durch die Niere eine Konzentration erfahren würde.

Einer der schönsten neueren Erfolge physiologischer Technik ist das Gelingen der Nierentransplantation. Zwei amerikanische Experimentatoren, Carrel und Guthrie, haben unter Anwendung einer neuen Technik der Gefäßnaht das unglaubliche Kunststück zuwege gebracht, Nieren mit ihren Gefäßen, Nerven und entsprechenden Stücken der Aorta und Vena cava von einem Hunde auf einen anderen zu transplantieren und vollständig funktionsfähig zu erhalten. Sie sahen einen Hund, dem sie beide Nieren herausgeschnitten und dafür eine Niere eines anderen Tieres eingepflanzt hatten, acht Monate lang leben. Die Transplantation gelang sogar noch, nachdem die Zirkulation in den zu übertragenden

[1]) F. P. Underhill, H. G. Wells and S. Goldschmidt, Journ. of exper. Med. 1913, Vol. 18.

[2]) R. E. Mark, Zeitschr. f. exper. Med. 1915, Bd. 46, S. 1.

[3]) J. Munk und Senator, Jacobj, Pfaff, Sollmann und Hatscher und andere Autoren.

Organen für dreiviertel Stunden unterbrochen worden war[1]). Wenn man, nebenbei bemerkt, hört, daß es den Meistern aus dem Lande der »unbegrenzten Möglichkeiten« gelungen ist, einem Hunde ein amputiertes Bein durch das Bein eines anderen Hundes zu ersetzen und zu normaler Anheilung zu bringen, fängt man an, auch obigen Erfolg zu begreifen, und wenn es heute schon Leute gibt, die eine Zeit erhoffen, wo man Menschen mit unbrauchbar gewordenen Nieren einfach dadurch gesund machen wird, daß man ihnen eben neue Nieren einsetzt, so darf man dies zwar als weitgehenden Optimismus, aber kaum mehr als völlige Narrheit bezeichnen. Jedenfalls beschäftigt man sich auch diesseits des Ozeans bereits damit, die Technik der Nierentransplantation zu erlernen[2]). Einen schönen Erfolg hat auch WILLIAMSON[3]) erzielt, der einem Hunde eine Niere an den Hals transplantierte, indem er ihre Gefäße mit Karotis und Jugularis vernäht und den Ureter nach außen geleitet hat. Die Niere blieb monatelang funktionsfähig und lieferte einen annähernd normalen Harn.

Ein physiologisch sehr wichtiger und höchst ingeniöser Versuch ist die Vividiffusion, die von dem verdienstvollen amerikanischen Pharmakologen J J ABEL[4]) und seinen Mitarbeitern ausgearbeitet worden ist Er hat zwischen Arterie und Vene eines lebenden Tieres ein System von Diffusionsröhren aus Zelloidin eingefügt, die außen von einem mit Flüssigkeit gefüllten Mantelrohr umgeben waren. Es wurde so gewissermaßen ein riesenhafter künstlicher Glomerulus in die Zirkulation eingefügt und dem strömenden Blute durch die große Zelloidinoberfläche Gelegenheit geboten, diffusible Stoffe an die im Außenmantel befindliche Flussikeit abzugeben Die Versuche wurden an narkotisierten Hunden ausgeführt, deren Blut durch Blutegelextrakt ungerinnbar gemacht worden war und konnten viele Stunden lang fortgesetzt werden. Mit Hilfe dieses Apparates konnte in den Organismus des Tieres eingebrachte Salizylsäure ungefähr ebenso schnell aus dem Blute entfernt werden, wie durch die lebenden Nieren selbst Diese hören überhaupt zu arbeiten auf, da der große künstliche Glomerulus ihre Arbeit übernimmt. In der die Dialysierschläuche umgebenden Außenflüssigkeit konnten viele dialysable Blutbestandteile nachgewiesen werden, wie Harnstoff, Zucker und anorganische Salze Es wurden aber bei verdauenden Tieren, deren Pfortaderblut dem Apparate zugeführt worden war, auch grammweise Aminosäuren erhalten. Es ist recht schade, daß man in letzterer Zeit von der Weiterverwertung dieser schönen und bedeutungsvollen Methode wenig gehört hat.

Diuretika.

Ich komme nunmehr zu der Frage, wie man sich die Wirkungsweise der Diuretika zu denken habe. Ein genaueres Eingehen auf die außerordentlich umfangreiche Literatur[5]) dieses Grenzgebietes erscheint hier nicht möglich und, da dieselbe in allen Lehrbüchern der Pharmakologie eingehend behandelt wird, wäre ein solches auch überflüssig. Ich möchte Ihnen nur an zwei Beispielen (der Salzdiurese und der Koffeindiurese) zeigen, daß sich die im vorstehenden entwickelten Anschauungen sehr gut mit den Erfahrungen über die verschiedenen Arten von Diurese in

---

[1]) C. G. GUTHRIE Journ. of the Amer. med Assoc 1908, 1658, Vol. 51, 1910, Vol 54, p 349, 831. — A. CARREL, ibid 1908, Vol. 51, p 1662 und Journ. of exper Med. 1910, Vol. 12, p 146

[2]) Vgl GARRÈ, Deutsch. med. Wochenschr. 1909, S 1735.

[3]) C. WILLIAMSON, Journ. of Urol 1923, Vol. 10, p. 276

[4]) J. J. ABEL, L H. ROWNTREE und B. B TURNER, Journ. of Pharm. 1913, Vol. 5, p 275

[5]) **Literatur über die verschiedenen Formen von Diuresen:** R. MAGNUS, Handb. d. Biochem 1910, Bd 3, I, S 493—513, vgl. auch E BURGI (Bern), Verh. d. deutsch. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1911, Bd 28, S 306. — F. N SCHULZ, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 5, S. 655—688.

Einklang bringen lassen. Ich glaube, ich kann dabei wirklich nichts Besseres tun, als mich einfach der Führung eines der hervorragendsten Kenner dieses Gebietes, HANS H. MEYERS[1]), zu überlassen.

Das Wesen der Salzdiurese wird von demselben in folgender Weise charakterisiert. »Ein Mittel zur Erzeugung von Hydrämie bietet die Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut durch Stoffe, die gar nicht oder nur langsam die Gewebsmembranen durchdringen, aus den Geweben daher Wasser in Lymphe und Blut hineinziehen Selbstverständliche Bedingung aber ist, daß diese Stoffe die Glomerulusmembran leicht passieren, der Filtration daselbst also keinen osmotischen Widerstand entgegensetzen; gelangen sie dann mit dem Blutwasser in die Tubuli, so werden sie hier, wenn man eine physiologische Rückresorption von Wasser annimmt, die Resorption osmotisch behindern, gewissermaßen Tubulusdiarrhöe bewirken und so die Harnmenge vermehren. Die diuretische Salzwirkung wäre darnach doppelter Art, erstlich Hydrämie und zweitens Diarrhöe in den Tubulis. Vielleicht, ja wahrscheinlich kommt auch noch ein drittes Moment in Betracht, eine Entquellung des Blutplasmas durch Salze, sie entziehen den Blutkolloiden Wasser und machen es leichter filtrierbar, indem sie es von dem Quellungsdruck befreien, der sich der Filtration entgegensetzt«.

Die verschiedenen Anionen fügen sich in bezug auf ihre diuretische Wirkung der bekannten Hofmeisterschen Reihe ein, derart daß Chloride die geringste und Sulfate die stärkste Diurese auslösen[2]) STARKENSTEIN[3]) hat gefunden, daß die Ausscheidung von getrunkenem Wasser im hohen Grade von seinem Salzgehalte abhängt Je salzreicher das Wasser, desto größer die im Körper retinierte Menge Kohlensäurereiches Wasser fördert die Diurese. Mit Abnahme der H-Ionenkonzentration nimmt auch die Diurese ab.

Was die Koffeindiurese betrifft, hat v. SCHRÖDER dieselbe als eine Folge von Erregung der sezernierenden Nierenepithelien angesehen. Auf Grund neuerer Erfahrungen, unter denen insbesondere die Experimente OTTO LÖWIS[4]) und die vorerwähnten Versuche GRÜNWALDS zu nennen sind, ist man aber berechtigt, die Momente einer verstärkten Nierendurchblutung und der damit verbundenen vermehrten Filtration und anscheinend auch eine gehemmte Rückresorption in den Harnkanälchen in den Vordergrund zu stellen Die Bedeutung der ersteren ist, außer durch zahlreiche onkometrische Messungen, insbesondere durch die eleganten Versuche O LÖWIS dargetan worden: auch wenn eine Volumsvermehrung der Niere durch Einschluß in eine feste Gipskapsel verhindert wurde, schoß das Blut bei der Koffeinwirkung hellarteriell gefärbt durch die erweiterten Gefäße, wie denn auch GOTTLIEB und MAGNUS bei ihren Versuchen gelegentlich eine Volumszunahme der Niere trotz gesteigerter Nierenzirkulation vermißt hatten

---

[1]) H. H. MEYER und R. GOTTLIEB a. a. O

[2]) Nach M H. FISCHER und SYKES.

[3]) E STARKENSTEIN, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 28 und Arch. f. exper Pathol. 1924, Bd 104, S, 7.

[4]) O. LÖWI (gemeinsam mit W. M. FLETSCHER und V E. HENDERSON), Arch f. exper. Pathol. 1905, Bd. 53, S. 15, vgl. auch E. FREY. Pflügers Arch. 1906, Bd 115, S. 175

ALEXANDER ELLINGER[1]) hat aber auf ein weiteres Moment aufmerksam gemacht, das für den Flüssigkeitsstrom in den Geweben von größter Bedeutung ist es ist dies der Quellungsdruck der Blut- und Gewebsproteine. Derselbe wird von H- und OH-Ionen, von quellend und entquellend wirkenden Salzen stark beeinflußt Auch Hormonwirkungen spielen sicherlich mit. Nach Versuchen II EPPINGERS wird der Quellungsdruck von der Schilddrüse beeinflußt. Auch die Koffeindiurese soll damit zusammenhängen, daß das Koffein den Quellungsdruck der Eiweißkörper vermindert, derart, daß bis dahin gebundenes Wasser im Glomerulus frei und leichter abpreßbar wird. HANDOVSKY hat gezeigt, daß das Koffein die innere Reibung der Serumproteine, die mit dem Quellungsdrucke zusammenhängt, herabsetzt

Sehr beachtenswert ist auch eine Beobachtung von ERNST P PICK und WAGNER derzufolge Störungen des Leberstoffwechsels mit einer schweren Störung des Wasserhaushaltes und einer Diuresenhemmung einhergehen können

Nur eines sehr modernen Diuretikums möchte ich hier noch kurz gedenken, des Novasurols Es ist dies eine sehr komplizierte organische Quecksilberverbindung[2]), die frei von ionisiertem Quecksilber ist Sie wird als das mächtigste bekannte Diuretikum bezeichnet. Tatsache ist es, daß man bei hydropischen Menschen durch Novasurol Gewichtsabnahme bis 10 kg pro Tag beobachtet hat, (auf der anderen Seite kann es bei Fröschen nach Versuchen von ERNST PICK und MOLITOR starke Gewichtszunahme bewirken) Die Natur der Novasuroldiurese ist noch nicht ganz aufgeklärt Einerseits dürfte eine Wirkung auf die Nierenepithelien vorhanden sein, andererseits aber dürfte das Novasurol, indem es minimale Mengen von Hg-Ionen abscheidet, eine gewaltige Viskositätssteigerung der Serumproteine unter Wasser- und Kochsalzanziehung aus den Geweben bewirken[3])

Diabetes insipidus

Mit wenigen Worten nur möchte ich hier auch des Diabetes insipidus gedenken, einer eigenartigen Funktionsstörung der Niere, die mit einer hochgradigen Polyurie einhergeht. Die tägliche Harnmenge beträgt 8 —10 Liter; es liegen sogar Beobachtungen vor, wo die tägliche Harnmenge die unglaubliche Höhe von 30—40 Liter erreicht haben soll. Der Harn ist sehr substanzarm und immer zuckerfrei. Daß der gewaltige Wasserverlust mit einen außerordentlich gesteigerten Durstgefühle einhergeht, ist selbstverständlich.

Neueren Forschungen zufolge[4]) kann ein Diabetes insipidus anscheinend durch verschiedenartige Ursachen bedingt sein: durch Sekretionsanomalien der Niere; durch Alteration eines Polyuriezentrums am Boden des 3. Ventrikels, oder aber eines kortikalen Durstempfindungszentrums. Vor allem ist ein höchst bedeutsamer Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus und Hypophyse aufgedeckt worden, von dem bei späterer Gelegenheit (Vorl. 38) noch ausführlich die Rede sein soll

Physikalisch-chemische Harnuntersuchung und Nierenfunktionsprüfung.

Man hat eine große Anzahl physikalisch-chemischer Methoden ausgearbeitet, um auf Grund der Harnuntersuchung einen tieferen Einblick in den Funktionsmechanismus der Niere zu gewinnen. Ich muß mich hier begnügen, Ihnen dieselben nur ganz kurz auszudeuten[5]).

---

[1]) A ELLINGER und Mitarbeiter. Arch. f exper Pathol 1921, Bd 90 und 91 — Münchener med Wochenschr. 1920, S 1399, Klin Wochenschr. 1922, S. 249

[2]) Oxymerkurichlorphyenoxylessigsaures Na + Diäthylmalonylharnstoff

[3]) Versuche von P. SAXL und R HEILIG, A. MUHLING, W. NONNENBRUCH, BOHN, A ELLINGER, H. SCHUR u. a. — **Literatur** bei F. N. SCHULZ, a. a O., S. 676—679.

[4]) Vgl C. ÖHME (Göttingen), Med Klinik 1919. — J. BAUER und B. ASCHNER (Wien), Wiener Arch f klin. Med 1920, Bd. 1.

[5]) **Literatur über die physikalisch-chemische Untersuchung des Harnes;** H KLEINMANN, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd 4, Teil 5, S. 1—112. — L PINCUSSEN, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 5, S 446—487.

Physikalisch-chemische Harnuntersuchung

Da wäre zunächst die Untersuchung des spezifischen Gewichtes des Harnes, welche mit Hilfe von Pyknometer, Aräometer oder Senkwage erfolgen kann. Das spezifische Gewicht des normalen Harnes schwankt um 0,05—0,020 herum; nach reichlichem Wassertrinken kann dasselbe bis 1,002 absinken, nach starker Transpiration aber bis 1,040 ansteigen.

Die optische Untersuchung kann sich auf den Brechungindex[1]) etwa mit Hilfe des Eintauchrefraktometers nach PULFRICH), die polarimetrische Drehung und das spektrophotometrische Verhalten beziehen.

Der Osmotische Druck wird mit Hilfe des Beckmannschen Kryometers ermittelt. Derselbe liegt beim menschlichen Harne etwa bei $\Delta = 0,8 - 2,7$.

Bedeutungsvoll ist der Quotient $\frac{\Delta}{NaCl}$, der sich (nach KORANYI im normalen 24-Stunden Harne ziemlich konstant auf 1,2 — 1,7 hält. Bei Herzkranken mit Stauungserscheinungen kann er bis gegen 7 ansteigen. Die Schwankungen dieses Quotienten sind höchst augenfälliger Art, z. B. bei einem Kranken mit Mitralinsufficienz nach Diuretin ein Absinken von 4,1 auf 0,7, bei einem Arteriosklerotiker nach Treppensteigen Anstieg von 1,5 auf 4,7.

Die Viskosität des Harnes kann mit dem Ostwaldschen Viskosimeter, die Oberflächenspannung mit dem Kapillarimeter oder Stalagmometer ermittelt werden. Die Goldzahl nach Zsigmondy gibt die Anzahl Kubikzentimeter Harn an, die eine bestimmte Goldlösung gegen die fällende Wirkung einer bestimmten Kochsalzlösung zu schützen vermögen und ist von den Harnkolloiden abhängig.

Mit der Leitfähigkeitsbestimmung im Harne ist direkt nicht allzuviel anzufangen (sie ist großtenteils von der Kochsalzausscheidung abhängig), wohl aber, wenn man den dem Kochsalze entsprechenden Anteil abzieht und den Rest in Rechnung setzt.

Was weiter die Reaktion des Harnes betrifft, sind nach L. HENDERSON die starken Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure) nur in Form neutraler Salze vorhanden, kommen also weiter nicht in Betracht. Dasselbe gilt zum grossen Teile von der Hippursäure, Azetessigsäure und Milchsäure. Die β-Oxybuttersäure ist zu etwa einem Viertel, die Harnsäure zu drei Vierteln als freie Säure vorhanden. Die Kohlensäure spielt hier nur eine geringe Rolle. Die Azidität des Harnes ist fast ausschließlich von den Phosphaten abhängig. Man hat zwischen Titrationsazidität und aktueller Azidität wohl zu unterscheiden.

Zur Ermittelung der Titrationsazidität[2]) wird (nach NAGELI) zunächst gegen Phenolphthalein mit 5/n NaOH titriert. Es werden so die in Form saurer Salze vorhandenen Phosphate ermittelt (etwa auch Urate). Dann folgt eine zweite Titration gegen Alizarinrot mit n/5 Säure, wobei hauptsächlich sekundäre Phosphate bestimmt werden. Die Summe beider gibt die »Gesamtazidität«.

Die aktuelle Reaktion (H-Jonen-Konzentration) wird entweder mit Hilfe von Gasketten oder nach der Indikatorenmethode von MICHAELIS[3]) ermittelt. Nach ROHRER liegt sie bei $4,10^{-7} - 76,10^{-7}$, Mittel $30,10^{-7}$. Sie geht in vielen Fällen der Titrationsadizität parallel; in anderen Fällen ist sie aber völlig divergent.

Im allgemeinen ist die Harnreaktion nach Fleischnahrung mehr sauer, nach Pflanzennahrung mehr alkalisch. Die Schutzvorrichtung der Neutralisation von Säuren durch Ammoniak (Näheres Vorl. 46) funktioniert bei Pflanzenfressern mangelhafter derart, daß sie leichter einer Säurevergiftung erliegen. Reichliches Wassertrinken macht den Harn stärker alkalisch, Muskelarbeit, Fieber und Einschmelzung von Körpereiweiß steigert die Azidität.

Harnsedimente.

Anschließend wenige Worte über die Harnsedimente[4]). Man unterscheidet organisierte Sedimente, wie rote und weiße Blutkörperchen,

---

[1]) Vgl. E. REISS, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. 4, Teil 5, S. 112—119.

[2]) Vgl. J. HOLLÓ (Budapest), Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 113.

[3]) Technik von QUAGLIARIELLO und AGOSTINO.

[4]) **Literatur über Harnsedimente:** E. QUERNER und M. WEISS (Hamburg), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, Bd. 4, Teil 5, S. 121—186. — L. PINCUSSEN, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 584—591.

Epithelien, Zylinder, Spermatozoën Mikroorganismen, u. dgl. und nicht organisierte Sedimente Zu diesen gehören die Sedimente des sauren Harnes, wie die gefärbten, charakteristisch geformten Kristalle der Harnsäure sowie manche harnsaure Salze und Calciumoxalat (in charakteristischen »Briefkuvertformen«). Im Harne, der der ammoniakalischen Harngärung unterlegen ist, setzten sich Kristalle von Magnesiumammoniumphosphat (Tripelphosphat) in »Sargdeckelformen« ab, ferner feinsandiges Ammoniumurat und Sphärokristalle von Calciumkarbonat. Kristalle von Calciumphosphat finden sich bei schwach saurer, amphoterer und alkalischer Reaktion Ein seltenes Vorkommnis sind die charakteristischen Kristalle von Leuzin, Tyrosin oder Zystin. (Näheres s. u. Vorl 53.)

Nieren-funktions-prüfung.

Wir wenden uns nunmehr der Frage der Funktionsprüfung der Nieren[1]) durch Beobachtung der Ausscheidung in den Organismus eingeführter körperfremder Substanzen zu.

Von anorganischen, im Harn leicht nachweisbaren Substanzen dienen insbesondere das Jodkalium und das Natriumthiosulfat[2]) zur Nierenfunktionsprüfung. Unter normalen Verhältnissen wird 1 Dezigramm Jodkalium innerhalb 24 Stunden vollständig ausgeschieden, bei Nephritiden dauert es jedoch länger Von intravenös einverleibtem $Na_2S_2O_3$ werden bei normalen Menschen 60—70% zu Sulfat oxydiert, 30—40% unverändert im Harne ausgeschieden Bei gestörter Nierenfunktion finden sich im Harne nur kleine Mengen, 0—23% der eingeführten Menge In ähnlicher Weise ist die Ausscheidung der (durch die Eisenreaktion leicht nachweisbaren) Salizylsäure studiert worden. Vor allem aber hat man eine Anzahl organischer Farbstoffe, wie das Fuchsin, Rosanilin, Methylenblau und Fluoreszein ohne sonderliche Erfolge versucht.

Besser eignet sich das Indigokarmin[3]), das bereits von HEIDENHAIN bei seinen klassischen Nierenversuchen verwendet worden war 4 Kubikzentimeter einer 4%igen Aufschwemmung werden intramuskulär injiziert. Das Fehlen der Indigokarminausscheidung ist stets ein Zeichen schwerer Veränderungen; auch eine Verspätung des Ausscheidungsbeginnes auf mehr als 15—20 Minuten kommt nur in pathologischen Fällen vor.

Die weitaus am besten ausgearbeitete Nierenfunktionsprüfung scheint mir die Phenolsulfophthalein-Probe[4]) zu sein 1 ccm einer geeichten, in einer Ampulle enthaltenen Lösung wird intraglutäal oder intravenös injiziert. Der aufgefangene Harn wird nach Zusatz von Natronlauge, wobei er eine karminrote Farbe annimmt, kolorimetriert. Unter normalen Verhältnissen, sollen innerhalb 1 bis 2 Stunden 70—90% des eingeführten Farbstoffes den Körper verlassen Zahlreiche Nachprüfungen haben ergeben, daß die Probe zur Indikationsstellung bei Nierenoperationen jedenfalls nur mit sehr großer Vorsicht benutzt werden kann: der Beginn der Ausscheidung ist großen Schwankungen unterworfen, nur bei intravenöser Injektion haben sich einigermaßen konstante Werte ergeben. Auch die Kolorimetrie hat infolge der störenden Harnfarbe ihre Schwierigkeiten[5]) Überdies spielt die Diät eine Rolle. Immerhin darf man wohl behaupten, daß Nephritiker gewöhnlich eine schlechte Ausscheidung zeigen. Eine solche tritt aber, als Ausdruck gestörter Nierenzirkulation, vielfach auch bei Herzkranken, Hypertonikern und Arteriosklerotikern zutage (nicht aber bei Herzneurosen)[6]). Werden einem normalen Menschen 6 Milligramm Phenolsulfo-

---

[1]) **Literatur über Nierenfunktionsprüfung:** O KNEISE (Halle), Abderhaldens Arbeitsmeth. 1924, Abt. 4, Teil 5, 2. Hälfte, S. 103

[2]) Nach W NYIRI (Wiedner Krankenhaus, Wien).

[3]) Nach VÖLCKER und JOSEF

[4]) Von den amerikanischen Physiologen RAWNTREE und SERAGHTY in die Nierendiagnostik eingeführt.

[5]) Auch die von AUTENRIETH und FUNK empfohlene Klärung durch Bleiazetalfällung des Harnes ergibt nicht immer Farbengleichheit mit der Standardprobe.

[6]) CH. LUNDSGAARD und E. MOLLER (Kopenhagen), Compl. rend. Soc. Biol. 1925, Vol. 92, p. 390 und 1320.

phthalein intravenös injiziert, so kommen doch früher oder später jedenfalls 60—80% davon schließlich zum Vorscheine Bei Leberkranken dagegen können unter Umständen weniger als 20% ausgeschieden werden Durch Duodenalsondierung konnte gezeigt werden, daß der Farbstoff durch die Galle normalerweise in den Darm ausgeschieden wird Dort wird er teilweise rückresorbiert, teilweise zu einem farblosen Produkte zerstört Bei Leberkranken wurde kein Farbstoff in der Galle gefunden

Auch die Phlorhidzinprobe hat ihre Freunde 1 ccm einer 1%igen wässrigen Phloridzinlösung wird subkutan am Unterarme injiziert Die Substanz löst (s. u. Vorl. 59) eine mindestens zum Teile renale Glukosurie aus Der Harn wird mit Hülfe des Katheters von 5 zu 5 Minuten aufgefangen Erscheint 10 bis 15 Minuten nach der Injektion Zucker im Harne, so bedeutet dies[1] angeblich gute Funktion mindestens einer Niere Erscheint der Zucker aber erst nach 30 Minuten so deutet dies auf eine wesentliche Funktionsstörung beider Nieren hin Ausnahmslos einwandfreie Resultate gibt jedoch auch diese Probe nicht — Man hat empfohlen[2], dieselbe mit der Indigokarminprobe zu kombinieren, erst den Totalharn und dann, wenn nötig, durch Ureteren-Katheterismus auch den Harn der vermutlich kranken Niere zu untersuchen

Mein sehr urteilsfähiger Wiener Kollege, der Urologe OSWALD SCHWARZ meint in Bezug auf den Wert derartiger Proben in der Praxis »Wer Sinn für tragikomische Fügungen hat, wird nicht achtlos an dem Umstande vorübergehen können, daß gerade die physiologisch mangelhaft fundierten und unexakt gehandhabten Methoden nicht nur die größte Popularität, sondern auch die größten praktischen Erfolge aufzuweisen haben «

Ein sehr einfaches Untersuchungsverfahren der funktionellen Leistungen beider Nieren hat kürzlich FRITZ PREGL ausgearbeitet Es genügen wenige Kubikzentimeter des beiderseits mit dem Ureterenkatheter gewonnenen Harnes zur Orientierung in bezug auf die Menge und das spezifische Gewicht des Harnes und die Menge der gelösten organischen und anorganischen Stoffe Der Grazer Chirurg HABERER ist von der praktischen Brauchbarkeit dieses Vorganges sehr befriedigt[3].

Albuminurie.

Von den zahlreichen Problemen der Nierenphysiologie hat für den Arzt keines ein so unmittelbares Interesse wie die Frage, unter welchen Bedingungen die Niere für Eiweiß durchlässig wird Ich möchte hier aus der ungeheueren Literatur dieses Gegenstandes nur einige wenige Punkte als Probleme herausheben, die mir für den Biochemiker gegenwärtig am interessantesten erscheinen[4]).

Albuminurie

Nicht jedes Eiweiß wird von der Niere zurückgehalten. Es ist seit langem bekannt, daß im Blute zirkulierendes artfremdes Eiweiß, z B. Hühnereiweiß, von der Niere eliminiert wird. Auch hängt die Durchlässigkeit der Niere in bezug auf Eiweiß nicht etwa einfach von den Diffusionsverhätnissen ab; denn wir kennen Fälle, wo das sehr schwer diffusible »Euglobulin« die Niere leichter passiert als das leichter diffusible Albumin Eine einfache Beziehung zwischen den Eiweißquotienten (d. h. dem Verhältnis $\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$) des Blutes und des Harnes besteht nicht (vgl. auch Vorl. 13).

Hinsichtlich der Frage der physiologischen Albuminurie teilen, soviel ich sehe, gegenwärtig die meisten Autoren den Standpunkt MÖRNERS.

---

1) Nach KAPSAMMER

2) KNEISL a. a. O.

3) F PREGL und H. HABERER (Graz). Wiener Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 24.

4) **Ältere Literatur über Albuminurie:** L KREHL. Pathol. Physiol.. 1907, 5. Aufl., S. 522—534 — C. v NOORDEN, Handb. d. Pathol d. Stoffw.. 1906. 2. Aufl, Bd. 1, S. 1008 ff. — A ELLINGER, Handb. d. Biochem. 1910, Bd 3, I, S 655—660.

der die Anwesenheit kleiner, aus dem Blute stammender Eiweißmengen für erwiesen hält. Wird der Harn mit Essigsäure versetzt, so wird dieses Eiweiß durch gleichzeitig im Harn vorhandene kleine Mengen von Chondroitinschwefelsäure oder Nukleinsäure (von zerfallenden Zellkernen der Harnwege herrührend) gefällt, und diese Fällung kann die Anwesenheit einer Mukoidsubstanz vortäuschen.

Daß Zirkulationsstörungen der verschiedensten Art zu Albuminurie führen können, ist allgemein bekannt. Solche mögen (vielleicht neben im Blute zirkulierenden Ermüdungsstoffen) bei den nach übermäßigen Körperanstrengungen beobachteten Albuminurien mitspielen. So hat sich bei zwölf Teilnehmern eines über 100 Kilometer umfassenden Dauermarsches Eiweiß neben Nierenepithelien und Zylindern der verschiedensten Arten im Harne gefunden[1].

Orthotische Albuminurie. Großes Interesse ist im Laufe der letzten Jahre der seltsamen, mit der aufrechten Körperhaltung zusammenhängenden orthotischen Albuminurie entgegengebracht worden. Für zahlreiche Fälle dieser Affektion ist durch JEHLE der Zusammenhang mit einer durch die Krümmungsänderung der Wirbelsäule verursachten Zirkulationsstörung im Bereiche der Vena cava inferior sichergestellt worden[2]. Es ist jedoch anscheinend nicht angängig, alle Albuminurien dieser Art rein mechanisch zu erklären, da man auch in Fällen hochgradiger Lordose jede Andeutung davon vermißt hat[3]. Manche Scharlachrekonvaleszenten, deren Harn eiweißfrei ist, reagieren auf eine entsprechende Veränderung der Körperhaltung mit Eiweißausscheidung[4]. Viele Fälle orthotischer Albuminurie sind durchaus gutartiger Natur, auch puerperale Formen der Affektion gehören hierher. In manchen Fällen allerdings ist dieselbe der Vorläufer einer Nephritis. Zuweilen kann die Albuminurie auch durch eine lokale Zirkulationsstörung im Bereiche einer Niere bedingt sein und es ist auch schon gelungen, die Diagnose einer solchen durch getrenntes Auffangen der Sekrete beider Nieren mittels Ureterenkatheters zu stellen[5].

Erkältungsnephritis. Zu einer ebenso sonderbaren wie lehrreichen Täuschung hat die orthotische Albuminurie beim Studium der Erkältungsnephritis geführt. Daß Erkältungsschädlichkeiten in der Ätiologie der Nephritis eine Rolle spielen, läßt sich bei aller Skepsis nicht wohl bestreiten. Da sind nun aber einmal Versuche, die von LINDEMANN in Kiew über »Exonephropexie« ausgeführt worden sind, recht instruktiv. Hunde, denen die Nieren direkt unter die Haut verlagert worden waren, um sie weiteren Eingriffen leicht zugänglich zu machen, vertrugen andauernd die russische Winterkälte ohne irgendwelche Nierenschädigungen zu erleiden[6]. Es war nun wirklich schwer verständlich, wieso es gelingen soll, bei Hunden durch kurzdauernde Abkühlung der unteren Extremitäten eine experimentelle Nephritis hervorzurufen[7]. Bei Nachprüfung derartiger Angaben zeigte es sich nun zunächst in der Tat, daß, wenn die Hunde eine Viertelstunde lang einem sehr kalten Bade ihrer Hinterbeine ausgesetzt worden waren, es bei ihnen zu einer Eiweißausscheidung kam. Dann aber stellte es sich weiter heraus, daß die abgekühlten Hunde ausnahmslos gesund blieben, wenn sie im Bade nicht in aufrechter Stellung auf den Hinterbeinen, vielmehr auf allen

---

1) BALDES, HEICHELHEIM und METZGER, Münch. Med. Wochenschr. 1905, Bd. 53, S. 1865.

2) L. JEHLE, Münch. med. Wochenschr. 1908, Bd. 55, S. 12. — Die lordotische Albuminurie, F. DEUTICKE 1909. — R. FISCHL, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 7, S. 379, 1911, Bd. 9, S. 317, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1911, Bd. 9, S. 641. Vgl. auch A. LOB (med. Klinik Straßburg), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 83, S. 452.

3) L. LANGSTEIN, Habilitationsschr. Berlin 1907 (Leipzig, G. Thieme) und Med.-naturwiss. Rundschau 1909, Nr. 2.

4) NOTHMANN, BRUCK, Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1908, Bd. 25, S. 152, 155.

5) K. v. STEJSKAL, Wiener klin. Woch. 1908, Bd. 21, S. 493.

6) W. LINDEMANN (Pathol. Inst. Kiew), Arch. f. exper. Pathol. (Schmiedeberg-Festschrift) 1908, S. 349.

7) SIEGEL, Zeitschr. f. exper. Path. 1908, Bd. 5, S. 319.

Vieren standen und daß die vermeintliche »Erkältungsnephritis« sich ebenso prompt infolge Lordosierung der Wirbelsäule einstellte, auch wenn man das kalte Bad ganz weggelassen hatte[1])

Einfluß der Kost auf die Eiweiß-ausscheidung.

Eine andere, den praktischen Arzt sehr interessierende Seite des Albuminurie-problems ist die Frage nach dem Einflusse der Kost auf die Eiweißausscheidung bei Nephritis. Wenn man sich auch heute im klaren darüber ist, daß die Intensität der Albuminurie nicht immer und unter allen Verhältnissen ein richtiges Maß für die Schwere des Zustandes abgibt, so wird man doch in sehr vielen Fällen den Ablauf der Erkrankung nach dem Steigen und Sinken der Eiweißausscheidung einigermaßen richtig einschätzen können und es hat sich daraus logischerweise das Bestreben entwickelt, durch Darreichung einer richtig gewählten Kost die Albuminurie herunterzudrücken. CARL v. NOORDEN, der über außerordentlich reiche Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügt, betont den schädlichen Einfluß hoher Eiweißgaben und hält selbst das einseitige »Milchregime«, das ja bekanntlich bei der Behandlung der Nephritiden eine so große Rolle spielt, für allzu eiweißreich. Um die Arbeitsansprüche an die erkrankte Niere nach Möglichkeit herabzumindern, empfiehlt er, den Energiebedarf des Patienten auf der Höhe des akuten entzündlichen Prozesses ausschließlich durch Verabreichung von Zuckerwasser und Reissuppen mit Rahm- und Butterzusatz zu decken. Die althergebrachte Meinung von der Wichtigkeit einer Unterscheidung zwischen weißem und schwarzem Fleisch, von der Schädlichkeit der Fischnahrung u. dgl. hält er für unberechtigt. »Verlauf und Schwere der Nierenerkrankungen insbesondere der Schrumpfniere«, sagt v. NOORDEN[2]), »sind viel unabhängiger von Spitzfindigkeiten und Künsteleien in der Nahrungszufuhr, als man gewöhnlich annimmt. Ich bin überzeugt, daß man dazu kommen wird, den Patienten eine viel breitere Abwechselung in der Diät zu gestatten, als die meisten Ärzte heute noch wagen, die Einsicht wird durchdringen, daß man vielen chronischen Nierenkranken durch allzu einseitige Diät geschadet hat und daß es viel wichtiger ist, durch abwechslungsreiche gemischte Diät die Kräfte hoch zu halten, als in schematischer Weise eine Diät zu empfehlen, von der man hofft, daß sie die Eiweißausscheidung um einige Zehntel Gramm am Tage herunterdrückt. Die Eiweißausscheidung ist nicht ein Maß für die Größe der Gefahr, in der die Patienten schweben.« Ich habe den Eindruck, daß auf diesem Gebiete durch ein passendes systematisches Zusammenwirken des Tierexperimentes und der klinischen Erfahrung noch sehr viel ersprießliche biochemische Arbeit zu leisten wäre, wie ich denn überhaupt der Meinung bin, daß die physiologische Chemie durch eine intensivere Beschäftigung mit praktisch-wichtigen Fragen nur gewinnen könnte, auch wenn sie dabei gerade nicht immer den tiefsten und letzten Problemen biologischen Erkennens direkt zusteuert. Es tut eben meines Erachtens weder jungen Wissenschaften noch jungen Menschen auf die Dauer gut, die Fühlung mit den Erfordernissen des praktischen Lebens ganz zu verlieren, und schließlich bleibt die Verminderung der in der Welt vorhandenen Summe positiver Leiden, bei aller Wertschätzung des reinen Erkennens, zum mindesten für meine Empfindung doch das höchste Ziel menschlicher Bestrebungen.

Qualitative und quantitative Prüfung des Harnes auf Eiweiß

Die Prüfung des Harnes auf die Anwesenheit von Eiweiß[3]) gehört zu den wichtigsten praktischen Aufgaben der physiologischen Chemie. Die üblichsten Methoden sind: Die Kochprobe; der schwach sauer reagierende, eiweißhaltige Harn gibt beim Kochen eine Trübung; der amphoter oder alkalisch reagierende Harn erfordert den Zusatz einiger Tropfen verdünnter Essigsäure. — Ferner die altberühmte Hellersche Probe. Der Harn wird mit Hilfe einer Pipette über konzentrierte Salpetersäure geschichtet; eine ringförmige Trübung zeigt die Anwesenheit von

[1]) R. POLAK (Pharmakol. Inst. Böhm. Univ. Prag), Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 359.

[2]) C. v. NOORDEN, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1906, 2. Aufl., Bd. 1, S. 1015—1018.

[3]) **Literatur über Eiweiß im Harne:** F. N. SCHULZ in Neubauer-Hupperts Analyse des Harnes, 1913, 11. Aufl., S. 1083—1278.

Eiweiß an.[1]) — Die Reaktion mit Ferrozyankalium erfordert den tropfenweisen Zusatz von K_4FeCy_6 zu dem mit Essigsäure angesäuerten Harne. Kleine Eiweißmengen werden leicht übersehen, da sich der Niederschlag im Überschusse des Fällungsmittels löst. — Außerordentlich empfindlich, fast zu empfindlich ist die Reaktion mit Sulfosalizylsäure (Eiweißfällung durch eine 20%ige wässerige Lösung der Säure).

Ich lege Ihnen ans Herz, bei der Ausführung dieser Proben die peinlichste Sorgfalt walten zu lassen und zu bedenken, welche Verantwortung Sie auf sich laden, wenn Sie eine Nephritis übersehen oder aber, was auch zuweilen vorkommt, einem Mitmenschen das Leben dadurch verleiden, daß Sie ihm eine garnicht vorhandene Nephritis aufdisputieren.

Zur quantitativen Bestimmung von Harneiweiß genügt meist die ESBACHsche Probe: Eine graduierte Eprouvette wird bis zu einem Teilstriche mit Harn, bis zu einem anderen Teilstriche mit Esbachschem Reagenz (einer Lösung von Zitronensäure 2% und Pikrinsäure 1% im Wasser) gefüllt. Die Höhe des nach einem Tage abgesetzten Niederschlages gestattet einen Rückschluß auf die ungefähre ausgeschiedene Eiweißmenge. Genauer, aber viel unbequemer ist die Koagulationsmethode. Der Harn wird nach Zusatz von Essigsäure durch Aufkochen koaguliert, der Niederschlag mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und (etwa in Goochtiegel) gewogen.

Zur getrennten Bestimmung von Albumin und Globulin werden durch Halbsättigung mit Ammonsulfat die Globuline gefällt, der abfiltrierte Niederschlag mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung ausgewaschen, auf dem Filter bei 110° koaguliert, mit heißem Wasser, Alkohol und Äther extrahiert und gewogen. Das Albumin wird aus der Differenz Gesamteiweiß minus Globulin berechnet.

Vergleichend-Physiologisches[2]) über die Exkretionsorgane.

Ich glaube mit der Annahme nicht fehlzugehen, daß Sie es zufrieden sein werden, wenn ich, anstatt Sie mit Einzelheiten aus der Physiologie der menschlichen Niere zu langweilen, den Rest der heutigen Vorlesung lieber dazu benutzen werde, Ihnen ein Weniges davon zu erzählen, wie Mutter Natur bei verschiedenen Formen von Lebewesen dafür gesorgt hat, daß sie sich der Schlackenstoffe, des Stoffwechsels nach außen hin entledigen mögen.

Würmer.

Schon bei der Mehrzahl der Würmer findet man spezifische Exkretionsorgane, vielfach in Form von Kanalsystemen mit zwei einfachen oder verzweigten Längsstämmen die an der Körperoberfläche nach außen münden. Bei den Anneliden finden sich zahlreiche paarige Segmentalorgane, schleifenförmige Kanäle, die einerseits mit einem flimmernden Wimpertrichter in der Leibeshöhle beginnen, andererseits aber an der Körperoberfläche frei ausmünden. Das hauptsächlichste Exkretionsprodukt ist weder Harnstoff, noch Harnsäure, dagegen sind Purinbasen (Guanin

---

[1]) In einem sehr konzentrierten Harne kann eine Verwechselung durch eine Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff bedingt werden. Dieselbe ist leicht zu vermeiden; denn der Ring besteht aus glitzernden Kristallen und bleibt aus, wenn man den Harn vorher verdünnt hat. — Eine andere Verwechselung kann durch die Anwesenheit medikamentöser Harzsäuren im Harne, wie das namentlich bei Gonorrhoikern der Fall ist (Copaivabalsam u. dgl.) verursacht werden. Zum Unterschiede von Eiweiß lösen sich aber derartige Harzsäuren in Äther.

[2]) **Literatur über die vergleichende Physiologie der Exkretionsorgane:** O. v. FURTH, Vergleich. chem. Physiol. niederer Tiere. Vorl. G. Fischer, Jena 1903 S. 258—303. — R. BURIAN, Die Exkretion; in Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. 1910/1914, Bd. 2 II. — O. v. FURTH, Nierenartige Exkretionsorgane Wirbelloser, in Bethes Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. IV.

und Adenin) wiederholt in der Leibessubstanz von Würmern sowie in Nephridialkonkrementen nachgewiesen worden.

Mollusken.

Die Mollusken haben bereits richtige nierenartige Exkretionsorgane. Bei den Muscheln werden die »Bojanusschen Organe« als solche angesehen; diesen entsprechen auch die Nieren der Schnecken. Einem hochausgebildeten Exkretionsapparate begegnet man aber bei den Cephalopoden. Hier finden sich paarige Nierensäcke von großer Ausdehnung, die durch Ureteren in den Mantelsack ausmünden. Eröffnet man die Harnsäcke, so sieht man, wie die rückwärtige Wand derselben sich schwammigen, in lebhafter schlängelnder Bewegung befindlichen Anhängen der Hohlvene eng anschmiegt. Der ganze Apparat ähnelt gewissermaßen einem riesigen Glomerulus, dessen Kapsel sich ja auch über die zu Wundernetzen verzweigten Gefäße stülpt. Die Ureteren besitzen richtige Sphinkteren und wir begegnen hier bereits der Einrichtung einer intermittierenden Harnentleerung. Ich habe seinerzeit, als ich vor einem Vierteljahrhunderte das Glück genoß, an der schönen zoologischen Station in Neapel zu arbeiten, große Oktopoden, denen ich die Ureteren unterbunden hatte, einige Tage lang am Leben erhalten. Dann fanden sich die beiden Harnsäcke meist prall mit Harn gefüllt. Dieselben enthielten einen mehr oder minder reichlichen Bodensatz von Harnsäure-Konkrementen. Einen massenhaften Bodensatz dieser Art fand ich einmal bei einem Tiere, das in höchst unkollegialer Art einen anderen kleineren, im selben Bassin befindlichen Oktopus aufgefressen hatte. In der Harnflüssigkeit selbst findet sich kein Harnstoff, reichlich dagegen Ammoniak neben Aminosäuren. Ich fand auch eine durch Quecksilberazetat fällbare, in zierlichen Sternen und Rosetten kristallisierende N-haltige Säure unbekannter Art. — Bei Schnecken bildet die Harnsäure das wichtigste Ausscheidungsprodukt, bei Muscheln wird dieselbe aber wiederum ganz vermißt. Dagegen ist im Auszuge aus den Bojanusschen Organen der Nachweis von Harnstoff, Taurin und Glykokoll gelungen.

Arthropoden.

Was weiterhin die Arthropoden betrifft, werden bei den Crustaceen zwei Drüsen, die »Schalendrüse« und die »Antennendrüse« als Nieren gedeutet. Die Seespinnen besitzen die Einrichtung einer intermittierenden Harnentleerung. Beobachtet man eine mit dem Bauche auf der Glaswand des Aquariums aufliegende Maja eine längere Weile, so bemerkt man von Zeit zu Zeit, wie das Operculum emporgehoben wird und wie die benachbarten Kieferfüße unmittelbar darauf eine wirbelnde Bewegung ausführen, anscheinend um die entleerte Flüssigkeit aus der Nähe der Mundöffnung zu entfernen. In den Exkretionsdrüsen hat man Harnsäure, auch wohl Guanin, ein unbekanntes Produkt, die »Carcinursäure« und kleine Harnstoffmengen nachgewiesen. Das Ammoniak soll beim Flußkrebse etwa ein Drittel der N-Ausscheidung ausmachen.

Bei Arachnoideen, Insekten und Myriopoden, dagegen begegnen wir wiederum einem ganz anderen Typus von Exkretionsorganen: Es sind dies die MALPIGHIschen Gefäße — schlauch- oder fadenförmige, in größerer oder geringerer Anzahl auftretende Ausstülpungen des Enddarmes, welche innen mit einer einfachen Lage großer Sekretionszellen ausgekleidet sind. Als charakteristisches Stoffwechselendprodukt der Insekten muß die Harnsäure gelten. Bei manchen Arachnoideen ist diese durch Guanin vertreten. — Auch das Ammoniak ist als Ausscheidungsprodukt von Bedeutung. So scheiden die Larven einer Fliegenart Calliphora reichlich Ammoniak aus, bei den Puppen aber findet sich keine Ammoniak-Ausscheidung mehr, die ausgeschlüpfte Fliege sondert reichlich Harnsäure ab.

Wirbeltiere.

Was nun schließlich die Wirbeltiere[1]) betrifft, ist die Tatsache von besonderer Wichtigkeit, daß dieselben hinsichtlich ihres Stoffwechsels in zwei Kategorien zerfallen: Bei Fischen, Amphibien und Säugetieren ist der Harnstoff, bei den meisten Reptilien und den Vögeln aber die Harnsäure als das wesentlichste stickstoffhaltige Stoffwechselprodukt zu betrachten.

---

[1]) **Literatur über vergl. Chemie des Wirbeltierharnes:** L. PINCUSSEN, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 5, S. 473–486.

Der Harn der Walfische unterscheidet sich nicht sehr wesentlich von demjenigen anderer Säugetiere: In einem Liter Harn wurden gefunden:

	Wallfisch	Mensch (Mittelwert der Analysen von Folin bei Milcheierdiät)
Gesamt-N	12,9—16,3	11,2
Harnstoff	22,9—31,8	20,9
Harnsäure	0,7—1,6	0,3

Die Vögel entleeren ihren Harn gemeinsam mit dem Darminhalte. Die Konsistenz hängt von der Fütterungsart ab. Reiner Harn kann gewonnen werden, wenn man den Darm oberhalb der Einmündung der Ureteren abbindet. Man hat z. B. gefunden, daß im Entenharne vom Gesamt-N 77,9 % auf Harnsäure-N, 4,2 % auf Harnstoff-N, 3,2 % auf Ammoniak-N, 0,5 % auf Purinbasen-N, 2,7 % auf Aminosäuren-N und 4,1 % auf kolloidalen N entfallen.

Was die Reptilien betrifft, ist Schlangen- und Eidechsenharn ein gelblicher Brei, Krokodilharn dagegen ist flüssig. Schildkrötenharn wiederum zeigt ein gänzlich abweichendes Verhalten: vom Gesamt-N wurden nämlich nur 14—19 % als Harnsäure-N, dagegen 31—45 % als Harnstoff-N und 14—18 % als Ammoniak-N gefunden.

Amphibien-Harn ist naturgemäß wegen der Schwierigkeit der Materialbeschaffung ebenso mangelhaft studiert, wie der Harn der Fische. Gelegentliche Analysen ergaben, daß auf Harnstoff in einem Krotenharn 89 %, in einem Haifischharne 81 %, in einem Harne des Knochenfisches Lophius piscatorius 62 % des Gesamtstickstoffes entfallen sind.

XXIX. Vorlesung.

Milz, Thymus und Knochenmark.

Die Milz.

Beziehung der Milz zur Blutbildung.

Ich möchte diese Vorlesung dazu benutzen, um Ihnen darüber zu berichten, wie sich die Biochemie heute zu der physiologischen Rolle und Bedeutung jener Organe stellt, die meist unter dem Sammelbegriffe der »lymphoiden Organe« zusammengefaßt werden. Auch die dickleibigsten Folianten können uns leider über die Tatsache nicht hinwegtäuschen, daß auf vielen Gebieten der biochemischen Wissenschaft unsere Kenntnisse nur ziemlich zusammenhangloses Stückwerk sind.

Daß man mit einem so voluminösen Organe, wie es die Milz ist, nur gar so wenig anzufangen weiß, ist eine Tatsache, welche die Physiologen von jeher schwer betrübt hat und auch heute noch betrübt. Den weitesten Raum unter den vielfachen Bemühungen, der Milz eine bestimmte physiologische Stellung zuzuweisen, nehmen zweifellos die zahlreichen Studien über die Bedeutung derselben für die Bildung und Zerstörung der Blutkörperchen ein[1]. Das Resultat derselben läßt sich, soweit ich dieselben überblicke, vielleicht etwa folgendermaßen zusammenfassen.

Es kann nicht wohl bezweifelt werden, daß in der Milz von einer bestimmten Periode des embryonalen Lebens an rote Blutkörperchen gebildet werden; doch ist die Milz sicherlich nicht die einzige Stätte dieser Bildung. Neuere Versuche[2] haben dargetan, daß bei splenektomierten Kaninchen keine Veränderung des Blutbildes, des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen zu sehen ist. Daraus ist geschlossen worden, daß die Milz im postembryonalen Leben an der Bildung von Erythrozyten, Leukozyten und Lymphozyten überhaupt nicht wesentlich bestätigt sei, womit man doch vielleicht zu weit gegangen ist. Deuten doch bei Hunden Veränderungen in den Lymphdrüsen und in dem Knochenmark ganz deutlich auf eine kompensatorische Funktion dieser Gewebe nach Milzexstirpation hin[3]. Sehr zahlreiche Versuche haben ergeben, daß die Exstirpation der Milz meist gut vertragen wird. Manche Beobachter sahen diesen Eingriff, wenn auch erst nach Monaten, von einer erheblichen Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes gefolgt, während andere Untersucher jeden derartigen Einfluß der Operation leugneten. Während z. B. der russische Physiologe LAUDENBACH[4] ein Versagen der natürlichen

Milzexstirpation.

---

1) **Literatur über die Beziehungen der Milz zur Bildung und Zerstörung der Blutkörperchen:** J SEEMANN, Ergebn. d Physiol 1904, Bd 3, I, S. 30—39 — D. GERHARDT, Referat über die Entstehung und Behandlung der sekundären Anämien Verh. d. XXVII. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1910, S. 109—135.

2) Von PORT und Anderen

3) S. CHESTER HENN (Labor. von CARLSON, Chicago), Americ. Journ. of Physiol. 1920, Vol. 52.

4) J. LAUDENBACH, Zentralbl. f. Physiol. 1895, Bd. 9, S. 1.

Kompensationseinrichtungen daran erkannte, daß sich bei einem entmilzten Tiere, das durch wiederholte Aderlässe anämisch geworden war, die Regeneration der roten Blutkörperchen langsamer vollzog als beim normalen Individuum, behauptet NOEL PATON[1]), daß größere Blutverluste von milzlosen Tieren ebensogut und ebensoschnell repariert werden wie in der Norm usw. Ich möchte glauben, daß alle diese Widersprüche darauf hindeuten, daß die Natur in bezug auf die Blutbildung in der Milz ziemlich gut für Kompensationseinrichtungen gesorgt hat, für welche in erster Linie das Knochenmark in Betracht kommen dürfte Von dem mehr oder minder prompten Funktionieren dieser Kompensationseinrichtungen dürfte es eben abhängen, ob die Milzexstirpation von Folgeerscheinungen begleitet ist oder nicht Nach ASHER[2]) führt die Entmilzung von Tieren übrigens dann mit Sicherheit zu einer Verminderung der Blutkörperchenzahl, wenn sie eisenarm ernährt werden.

Bemerkenswerterweise zeigen die Blutkörperchen splenektomierter Hunde eine erhöhte Resistenz gegenüber hypotonischen Lösungen und hämolytischen Agentien[3]).

Hämolytische Funktion der Milz.

Neben der blutbildenden ist der Milz von jeher auch eine blutzerstörende Funktion zugeschrieben worden Die Annahme einer solchen beruht vor allem auf dem Nachweise des Vorkommens spezifischer eisenhaltiger Zellen und auf dem hohen Eisenreichtum der Milz, der nach massenhaftem Zerfalle roter Blutkörperchen (wie er z B. nach Injektion von Blut in die Peritonealhöhle oder in das subkutane Bindegewebe erfolgt) erheblich ansteigt Bekanntlich bildet der Blutfarbstoff die natürliche Quelle für den Gallenfarbstoff; es besteht nun die Möglichkeit, daß unter normalen Verhältnissen sich der Abbau des Blutfarbstoffes vom Hämoglobin zum Bilirubin nicht erst in der Leber vollzieht, daß der letzteren vielmehr bereits das eisenfreie Bruchstück des Hämoglobinmoleküls zugeführt wird, während das Eisen in der Milz zurückbleibt. Beobachtungen, denen zufolge entmilzte Hunde eine farbstoffärmere Galle produzieren und auf Blutkörperchenzerfall nicht so stark mit vermehrter Gallenfarbstoffbildung reagieren sollen wie normale Tiere[4]), scheinen den Gedanken an einen Zusammenhang zwischen Milz- und Leberfunktion nahezulegen Nach PUGLIESE nimmt beim entmilzten Hunde zwar die Menge der Galle zu, ihr Farbstoff- und Eisengehalt aber ab.

---

[1]) D. N. PATON, G. L GULLAND and J. S. FOWLER (Edinburgh), Journ. of Physiol. 1902, Vol. 28, p 83.

[2]) L ASHER, Deutsche med Wochenschr 1911, Nr 27. In weiteren Arbeiten versuchte ASHER (Biochem. Zeitsch, Bd 82 und 87) einen Antagonismus zwischen Milz und Schilddrüse zu begründen (durch Versuche über Erstickungserscheinungen, Blutbildung, Thrombingehalt des Knochenmarkes u dgl) Doch haben diese Befunde bisher keine Bestätigung gefunden — Vgl R KLINGER (Hygien. Inst. Zürich), Biochem Zeitschr. 1918, Bd. 92 — ASHER stellt sich vor, daß die Milz hemmend, die Schilddrüse aber erregend auf die blutbildenden Organe wirke. Das Zusammenarbeiten beider soll die normale Funktion regulieren. (Vgl auch Versuche von MANSFELD[1])) Die Tatsache, daß sich die Erholung nach Blutverlusten bei fehlender Schilddrüse viel langsamer vollzieht als unter normalen Verhältnissen, findet meines Erachtens in der bekannten allgemeinen Verzögerung der Stoffwechselvorgänge thyreopriver Individuen eine ausreichende und ungezwungene Erklärung

[3]) R M. PEARCE, Journ. of exper. Med 1912, Vol. 16.

[4]) BANTI, Gaz degli ospedali 1895, Vol. 16 (zit. JOVANNOVICS s u.). — A. PUGLIESE, Arch. f (An und) Physiol 1899, S. 70. — G JOVANNOVICS, Zeitsch. f. Heilk. 1904, Bd 25, S 27.

Eine bestimmte Art von Giftstoffen, die Sapotoxine, vermag nun die Milz in sehr charakteristischer Weise zu beeinflussen. So beobachteten ISAAK und MOECKEL bei Tieren, denen sie täglich kleine Dosen von Sapotoxin (einem aus der Quillajarinde dargestellten Gifte) beigebracht hatten, eine so hochgradige myeloide Umwandlung der Milz, daß dieselbe schon nach 14 Tagen um das Fünffache ihrer ursprünglichen Größe angewachsen sein konnte und völlig einer leukämischen Milz glich. Diese Befunde sind in der Weise gedeutet worden, daß die Wirkung des Sapotoxins auf die hämatopoetischen Organe nur deshalb eine so eklatante ist, weil es sich hier um ein Gewebe handelt, das stark auf Wachstumsreize reagiert. Die wachstumsbefördernde Wirkung des genannten Giftes ist aber von JACQUES LOEB erkannt worden, der dasselbe befähigt fand, die Membranbildung und embryonale Entwickelung von Seeigeleiern anzuregen; wahrscheinlich sind die beiden anscheinend so entgegengesetzten Wirkungen der Saponinsubstanzen, die zellauflösende und wachstumsanregende, nur graduell verschiedene Folgen ihres Vermögens, die Zellipoide zu verändern[1]).

Im Zusammenhange mit dem Gesagten bieten neuere klinische Beobachtungen über »splenomegalischen Ikterus«[2]) sowie über die sogenannte »Bantische Krankheit« und Heilung derselben durch Splenektomie ein besonderes physiologisches Interesse. Derartige Beobachtungen sprechen zugunsten der Hypothese MINKOWSKIS, der (im Gegensatz zu den Anschauungen WIDALS über die primäre Bedeutung hämolytischer Gifte) das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus auf eine Funktionsstörung der Milz zurückführen wollte. So handelte es sich z. B. bei einem Falle um einen Mann, bei dem sich (bei vollständigem Mangel jedweder gastrointestinaler Störungen) Ikterus, ein Lebertumor und eine große Milzschwellung herausgebildet hatte. Unter leichten Fieberbewegungen stellten sich Perioden einer Zunahme von Anämie und Ikterus ein. Nach dreijähriger Dauer der Erkrankung wurde angesichts der fortschreitenden Anämie zur Splenektomie geschritten. Nun verschwand binnen wenigen Tagen die ikterische Färbung der Haut und der Bindehäute, die Leberschwellung sowie der bis dahin außerordentlich hohe Urobilingehalt des Harnes, die Zahl der roten Blutkörperchen stieg mit einem Sprunge von 1,800 000 auf 4,000 000, und nach wenigen Wochen konnte der Mann bei bestem Wohlsein aus der Klinik entlassen werden. Es scheint mir, daß dieser Fall kaum anders gedeutet werden kann, als daß es sich um einen abnormen Zerstörungsprozeß der roten Blutkörperchen gehandelt hat, der durch eine schwere Funktionsstörung der Milz verursacht war.

Günstige Ergebnisse der Milzexstirpation bei Blutkrankheiten und perniziösen Anämien sind von H. EPPINGER, DECASTELLO, SCHLOFFER und vielen anderen mitgeteilt worden[3]). Einige Beispiele mögen dies veranschaulichen:

Bei einem Kinde mit hämolytischem Ikterus hatte die klinisch von Erfolg begleitete Milzexstirpation eine hochgradige Abnahme des Eisenverlustes in den Fäzes, sowie der Urobilin- und Urobilinogen-Ausscheidung zur Folge[4]).

---

[1]) S. ISAAK und K. MOECKEL (Wiesbaden), 1910, 27. Kongr. f. innere Med. und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 72, 3/4.

[2]) G. BANTI (Florenz), Zieglers Beitr. 1898, Bd. 24, S. 21 und Rivista critica di Clinica medica 1911, Nr. 12. — F. UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 55, S. 289. Vgl. dort die **Literatur.** — MICHELI (Med. Klin. Turin), Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 1269.

[3]) Nach F. LOHSCH (Klin. Wochenschr. 1925, S. 1216) sollen die Erfolge der Milzexstirpation beim hämolytischen Ikterus und bei der Bantischen Krankheit sehr günstige sein (zirka 80% Heilerfolge), bei perniziösen Anämien und bei Leukämie dagegen wenig günstig (nur etwa 20% Heilungen). Die Exstirpation eines leukämischen Milztumors hält der Autor für durchaus unstatthaft.

[4]) S. GOLDSCHMIDT, O. H. P. PEPPER and R. M. PEARCE, Arch. of. intern. Med. 1915, Vol. 16, S. 437.

Bei einer Frau, die seit Jahren an schwerer Purpura mit allgemeiner hämorhagischer Diathese litt, wurde, da man in einer abnormen Einschmelzung der Blutplättchen durch die Milz die Ursache der Erkrankung vermutet hat, die Milzexstirpation vorgenommen Der Effekt war ein überraschender die Zahl der roten Blutplättchen nahm rapid zu und eine Wiederkehr normaler Blutgerinnungsverhältnisse konnte festgestellt werden [1]) U. dgl m

Seit altersher hat man die Milz auch mit den Schicksalen der weißen Blutzellen in Zusammenhang gebracht Durch Röntgenbestrahlung von Milztumoren wurde eine extreme Verarmung des Blutes an Leukozyten verursacht. Das Blut der Milzvene scheint viel leukozytenreicher zu sein als dasjenige der Milzarterie.

Die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels.

Beobachtungen LEON ASHERS [2]) und seiner Mitarbeiter deuten auf die Tatsache hin, daß die Milz ein Organ des Eisenstoffwechsels ist, welches dazu dient, im Stoffwechsel freiwerdendes Eisen dem Organismus zu erhalten, und zwar handelt es sich dabei nicht etwa nur um das Eisen, welches beim Zerfalle der roten Blutkörperchen verfugbar wird, sondern auch um den Zerfall anderweitigen eisenhaltigen Körpermateriales Mangelhafte Ernährung bewirkt einen Zerfall von Körpersubstanz, der, wie Harn- und Kotanalysen ergeben haben, eine erhebliche Steigerung der Eisenausscheidung zur Folge hat Aus dem Umstande, daß diese Steigerung beim entmilzten Tiere aber unvergleichlich größer ist als beim normalen, wird nun gefolgert, daß die Milz einen Teil des beim Zerfalle von Körpersubstanz mobilisierten Eisens zurückhält und verarbeitet. Versuche, die an der Garréschen Klinik an einem Menschen ausgeführt worden sind [3]), dem wegen Milzruptur dieses Organ entfernt worden war, weisen darauf hin, daß Mensch und Tier sich in bezug auf diesen Punkt ganz gleich verhalten. Die leukämische Milz soll Eisen in erhöhtem Maße zurückhalten; Röntgenbehandlung bewirkt sowohl beim Gesunden als auch beim Leukämischen eine erhebliche Steigerung der Eisenausscheidung

Der hohe Eisengehalt der Milz darf übrigens nicht ohne weiteres als ein vollgültiger Beweis dafür angesehen werden, daß dieses Organ bei der Zerstörung roter Blutkörperchen beteiligt ist. Denn wir wissen, daß die Milz ihrer Natur nach dazu geeignet ist, Schlackenstoffe der verschiedensten Art zurückzuhalten.

Weitere umfangreiche Versuchsreihen des Asherschen Laboratoriums [4]) haben nach Milzexstirpation bei eisenarm ernährten Tieren gesteigerte Eisenausscheidung im Harne und eine Abnahme des Hämoglobins und der Zahl der roten Blutkörperchen ergeben, die allerdings z. T. durch eine vermehrte Tätigkeit des Knochenmarkes kompensiert wird. Der Eisengehalt der Leber steigt erheblich an, indem sich diese einen Teil jenes Eisens aneignet, welches sonst von der Milz abgefangen wird.

FRANZ KISCH [5]) hat das Verhalten des Harneisens sowohl direkt als nach Injektion von Ferrum oxydatum saccharatum bei den verschiedensten

[1]) P. KAZNELSON, Wiener klin Wochenschr. 1916, Nr. 46.

[2]) L. ASHER und H. GROSSEBACHER, Zentralbl. f Physiol. 1908, Bd. 22, S. 375 und Biochem Z. 1909, Bd. 17, S. 78. — L ASHER, Deutsche med Wochenschr. 1911, S. 27

[3]) R. BAYER, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir. 1910, Bd. 21, S. 35; 1911, Bd 22, S 111, 532.

[4]) L. ASHER und Mitarbeiter, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 43; 1913, Bd 55; 1924, Bd. 151 und 1925, Bd 156. Die Eisenbestimmungen wurden teils mit Hilfe der Jahnschen Titanmethode ausgeführt, teils aber mikrochemisch: Säureveraschung, Extraktion des Eisens mit Isoamylalkohol, Erzeugung der roten Eisenrhodanatfärbung in amylalkoholischer Lösung.

[5]) F. KISCH (Med Klinik Wenckebach, Wien), Wiener Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 3.

Krankheitszuständen eingehend untersucht. Vermehrte Ausscheidung von Eisen im Harne findet sich nicht nur bei Anämien und nach Milzexstirpation, sowie bei Schädigung der eisenspeichernden Apparate in der Milz (Siderozyten), sondern auch bei Leberaffektionen (Zirrhose, Amyloidose), bei Diabetes und bei chronischer Nephritis.

Eine kürzlich in meinem Laboratorium ausgeführte Untersuchung über den Einfluß von Saponinen auf den Eisenstoffwechsel und die Milz bei Kaninchen hat ergeben, daß die Milz als Eisenspeicher für die aus Erythrozyten gebildeten Verbindungen fungiert. Nach Exstirpation der Milz tritt die Leber an ihre Stelle. Saponininjektionen, die eine starke Zerstörung von Erythrozyten und eine hochgradige Anämie zur Folge hatten, blieben auf die Eisenausscheidung durch den Harn ohne wesentlichen Einfluß, steigerten dagegen die Eisenausscheidung durch den Kot ganz erheblich. Große Milztumoren, wie sie von ISAAK (s. o.) beschrieben worden sind, vermochten wir durch Sapotoxine und Saponine verschiedener Art nicht zu erzielen. Die Milzvergrößerungen blieben entweder ganz aus oder waren doch wenig ansehnlich[1]).

Weitere Funktionen der Milz beim Stoffumsatz

Daß ein so großes Organ wie die Milz noch weitere wichtige Funktionen im Stoffwechsel zu übernehmen hat, ist eigentlich selbstverständlich. Von der gänzlich veralteten »Ladungstheorie«, welche besagte, daß das Pankreas, um einen verdauungstüchtigen Saft zu liefern, dazu der Mitwirkung der Milz bedarf, soll hier nicht weiter die Rede sein[2]).

Dagegen bitte ich Sie, sich zu vergegenwärtigen, daß die sehr kontraktile Milz sicherlich ein mächtiges Blutreservoir für den Unterleib ist. Kann man doch mit Reizelektroden geradezu auf der Milzoberfläche schreiben. Durch Reizung des Halsmarkes, sowie des linken Splanchnikus kann eine Kontraktion der Milz ausgelöst werden.

Bei Ratten, die sich gut für Respirationsversuche eignen, steigert die Entfernung der Milz den Grundumsatz erheblich. ASHER folgert daraus, die Milz hemme den allgemeinen Stoffwechsel und verhalte sich auch in dieser Hinsicht der Schilddrüse gegenüber antagonistisch[3]).

Daß ein so zellkernreiches, großes Organ, wie die Milz, auch mächtig in den Purinstoffwechsel eingreifen muß, ist leicht verständlich. Tatsächlich war es auch zuerst an der Milz, daß der oxydative Übergang der Purinbasen Guanin und Adenin in Harnsäure dargetan worden ist. Doch soll davon erst später (Vorl. 52 und 53) die Rede sein.

Die Milz als Schutzorgan für den Organismus.

Es wurde schon früher erwähnt, daß die Milz imstande ist, die verschiedensten im Blute zirkulierenden Schlackenstoffe abzufangen und in ihrem Parenchyme anzuhäufen. Es hängt dies sicherlich auch mit der wichtigen Rolle zusammen, welche der Milz bei der Bekämpfung und Unschädlichmachung in die Blutbahn eingedrungener Infektionserreger zukommt. Man weiß, daß die Milz bei Infektionen zahlreiche Leukozyten in die Blutbahn ausschickt. Auch hat das Auftreten einer Milzschwellung bei zahlreichen Infektionskrankheiten schon vor langer Zeit die Aufmerksamkeit der Pathologen auf die Bedeutung der Milz gelenkt[4]), ohne daß man aber bis heute in dieser Hinsicht zu einem klaren Einblicke gelangt wäre. Vielleicht eröffnet die Methode der Milztransplantation einen Weg, um hier ein Stück weiter zu kommen. So hat LÜDKE[5]) nach dem Vorgange des Chirurgen PAYR Milzstücke in

---

1) T. FUKUJ, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 174, S. 146.
2) Vgl. diesbezüglich O. v. FÜRTH, Probleme I, S. 501.
3) L. ASHER und N. DANOFF, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 93.
4) Vgl. L. BLUMREICH und M. JACOBY (Klinik Gerhardt, Berlin), Zeitschr. f. Hygiene 1898, Bd. 29, S. 419. — G. JAWEIN, Virchows Arch. 1900, Bd. 161, S. 461. — A. B. LUCKHARDT und F. C. BECHT, Amer. Journ. of Physiol. 1911, Vol. 28, p. 248. Vgl. dort die Literatur.
5) H. LÜDKE, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1469, 1538.

die Milz eines anderen artgleichen oder artfremden Tieres transplantiert. Bei dem Wirtstiere stellte sich anschließend daran eine mehrere Wochen währende Vermehrung der weißen Blutzellen ein Hatte die transplantierte Milz einem Tiere angehört, dessen Serum z B. auf immunisatorischem Wege mit Typhusagglutininen angereichert worden war, so soll im Organismus des Wirtstieres eine aktive Vermehrung der Immunkörper stattgefunden haben. Auf das pathologische Interesse derartiger Beobachtungen braucht wohl nicht erst besonders hingewiesen zu werden

Man hat auch versucht, die Tuberkulose mit Milzpräparaten zu behandeln und glaubte, den Nutzen einer derartigen Therapie auf in der Milz enthaltene Stoffe zurückführen zu sollen, die auf das Wachstum der Tuberkelbazillen einen hemmenden Einfluß ausüben Auch hat man Milzpräparaten einen fördernden Einfluß auf Phagozytose und Blutbildung zugeschrieben[1]

Recht beachtenswert sind Beobachtungen über den Einfluß der Milz auf das Wachstum maligner Tumoren. Mit Milzgewebe simultan geimpftes Rattensarkom erschien in seinem Haftvermögen und seiner Proliferationsfähigkeit gehemmt Es scheint sich um spezifische Stoffe zu handeln, welche die Tumorzellen schädigen Tiere, die durch die gleichzeitige Injektion von Tumor und Milz tumorfrei geblieben sind, sind auch bei der Reinjektion großer Impfdosen immun geblieben Bei milzexstirpierten Ratten schienen Tumoren rascher zu wachsen, während Milzbreiinjektionen unter Umständen Rückbildung oder zum mindesten doch Wachstumsstillstand zu veranlassen schienen[2].

Die Thymus.

Entwicklungsgeschichtliche Stellung.

Über die so lange Zeit vielumstrittene entwicklungsgeschichtliche Stellung[3] der Thymus scheint jetzt einigermaßen Einigung erzielt zu sein. Wir nehmen an, daß es sich bei der Histogenese der Thymus um eine gegenseitige Durchdringung epithelialer und leukozytärer Elemente handle Sie ist zusammengesetzt aus einem Retikulum epithelialer Natur, das von eingewanderten Lymphozyten ausgefüllt wird. Dementsprechend zeigt die Thymus auch physiologisch[4] einen Doppelcharakter: einerseits als Organ mit innerer Sekretion, andererseits aber steht sie in Beziehung zu den Lymphapparaten des Körpers. Ob den Hassalschen Körperchen und den eosinophilen Zellen der Thymus (SCHAFFER) eine physiologische Sonderstellung zukommt, mag einstweilen dahingestellt bleiben.

Die Thymus ist ein sehr labiles Organ. Sie bildet sich zur Zeit der Geschlechtsreife zurück, überdauert also die Kindheit; doch bleiben auch noch nach der Involution Teile des Thymusgewebes im Fette erhalten. Wenige Hungertage können genügen, um das Gewicht des Organes auf die Hälfte zu reduzieren; andererseits kann sich nach partieller Exstirpation schnell eine Regeneration vollziehen. Im Hunger, nach Röntgenbestrahlung und nach verschiedenen Infektionen verschwinden in erster Linie die Lymphzellen, während das Retikulum erhalten bleibt. Angeblich besteht ein Parallelismus zwischen dem Thymusgewichte und dem Leukozytengehalte im Blute.

---

[1] H R HARROWER, Lancet 1913, p. 524.

[2] P. BIACH und O. WELTMANN, Wiener klin. Wochenschr 1913, S 1115. — OSER und E. E. PRZIBRAM, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1913, Bd. 12, S 295

[3] Arbeiten von HAMMAR, STOHR, HART, MAXIMOW, HOSKINS und vielen anderen.

[4] **Ältere Literatur über die Physiologie der Thymus:** J. A. HAMMAR (Upsala), Pflügers Archiv 1905, Bd 110, S. 337. — A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 106 bis 119. — R HIRSCH, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 3, I. S. 332—337.

Eiweißzusammensetzung d. Thymus.

Die chemische Untersuchung der Thymus hat in bezug auf die Eiweißzusammensetzung derselben besondere Schwierigkeiten bereitet. Das von KOSSEL und LILIENFELD durch Ausfallen der Wasserextrakte der Drüse mit Essigsäure dargestellte Nukleohiston hat sich bei weiteren Untersuchungen als nicht einheitlich erwiesen, in bezug auf die chemische Stellung der einzelnen Komponenten ist noch keine völlige Übereinstimmung erzielt worden[1]. Wird eine Lösung von Nukleohiston mit Kochsalz gesättigt, so fällt Histon aus, während sich Nukleinsäure im Filtrate findet. BANG[2]) war daher der Meinung, daß das Nukleohiston nicht als Nukleoproteid im gewöhnlichen Sinne, vielmehr als nukleinsaures Histon aufgefaßt werden müsse. In bezug auf die Natur der Histone ist BANG, ebenso wie andere Autoren, der Ansicht, daß man dieselben mit den Protaminen zu einer gemeinsamen Eiweißgruppe zusammenfassen kann. Beides sind basische Körper, welche durch einen hohen Gehalt an Hexonbasen ausgezeichnet sind, von Alkaloidreagentien bei neutraler Reaktion gefällt werden und mit gewissen Eiweißkörpern Niederschläge geben. Vgl. Vorl. 6.)

Wirkung von Thymusextrakten

Blutdruckversuche mit der Injektion von Thymusextrakten haben wenig Positives zutage gefördert. R. POPPER[3]) vermochte im Wiener physiologischen Institute zu zeigen, daß die tiefen Blutdrucksenkungen sowie verschiedene Anomalien der Herztätigkeit, welche früheren Beobachtern bei Injektion von Thymusextrakten aufgefallen waren, durch intravaskuläre Gerinnungsvorgänge bedingt sind, wie sie ja nach intravenöser Beibringung von Organextrakten so leicht eintreten. Hebt man die Gerinnbarkeit des Blutes durch Blutegelextrakt auf, so bleiben alle diese imposanten Wirkungen ganz aus. Eine thermostabile, alkohollösliche, blutdruckerniedrigend wirkende Substanz aus Thymusextrakten ist von C. SCHWARZ gemeinsam mit R. LEDERER[4]) als Cholin erkannt worden. Selbstverständlich bieten alle diese Dinge für das Wesen der physiologischen Wirkung der Thymus nicht die mindeste Erklärung.

Wie von L. ASHER zuerst angegeben und sodann von mehreren Seiten her bestätigt worden ist, vermögen Thymusextrakte, intravenös gegeben, die Leistungsfähigkeit des ermüdeten Muskels (nicht aber des unermüdeten Muskel) zu steigern. Die wirksame Substanz ist alkohollöslich, angeblich spezifisch und hat anscheinend mit dem Cholin nichts zu tun[5]). Der Angriffsort der Wirkung scheint die Übergangsstelle vom Nerven zum Muskel zu sein. Klinischerseits[6]) ist die günstige Wirkung von Thymustabletten insbesondere bei Herzbeschwerden und bei Schlaflosigkeit gerühmt worden.

Folgen der Thymusexstirpation

Systematische Versuche über die Exstirpation der Thymus sind schon vor mehr als einem halben Jahrhunderte von FRIEDLEBEN ausgeführt worden. Derselbe hat auch bereits die am meisten charakteristischen Folgen dieses Eingriffes, nämlich die Wachstumsstörungen des Knochensystemes, richtig erkannt. Später sind derartige Versuche in sehr großer Zahl und mit recht widersprechenden Resultaten ausgeführt worden. Neuere, mit großer Gründlichkeit an einem umfangreichen Tiermateriale durchgeführte systematische Untersuchungen sind diejenigen von KLOSE und VOGT aus dem Frankfurter neurologischen In-

---

[1]) **Literatur über Nukleoproteide der Thymus:** O. COHNHEIM, Chemie der Eiweißkörper. 4. Aufl. 1925, S. 340. — GOUBAU (Physiol. Inst. Gent), Arch. internat. de Physiol. 1909, Vol. 8, p. 300. Zit. n. Biochem. Zentralbl., Bd. 9, S. 803. Vgl. die Arbeiten von MALENGREAU, BANG und HUISKAMP.

[2]) J. BANG, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, 1904, Bd. 5.

[3]) R. POPPER (Wiener physiol. Inst.), Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. 1905, Bd. 114, S. 539, 1906, Bd. 115, S. 201. — Vgl. auch A. FARINI und G. VIDONI (Padua), Lo Sperimentale 1908, Vol. 62, Fasc. 5/6.

[4]) C. SCHWARZ und R. LEDERER, Pflügers Arch. 1908, Bd. 124.

[5]) L. ASHER und H. MÜLLER, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, 1918, Bd. 68. — E. DEL CAMPO, ebenda, Bd. 68. — K. THURNER (Labor. von CARL SCHWARZ, Wien. tierärztl. Hochsch.), Pflügers Arch. 1924, Bd. 202, S. 444.

[6]) RAHEL HIRSCH (Klinik F. Kraus, Berlin).

stitute[1]). Bei jungen Hunden entwickelte sich nach Totalexstirpation der Thymus zunächst ein Stadium der Adipositát, dem nach einigen Monaten ein Stadium der Kachexie und Idiotie nachfolgte; dasselbe führte längstens innerhalb 14 Monaten zum Tode. Man hat bei derartigen Tieren das Gehirn größer und stärker durchfeuchtet gefunden

Wenn man nun die Folgeerscheinungen der Thymusausschaltung etwas genauer beobachtet, ergeben sich als weitaus konstanteste derselben die Wachstumsstörungen des Skelettes. Dasselbe bleibt hypoplastisch; die Knochen werden atrophisch und je nach der Entwicklungsstufe biegsam oder brüchig[2]). H. Basch[3]) brachte thymuslosen Tieren künstliche Knochenfrakturen bei und fand die Kallusbildung im Vergleiche zu Kontrolltieren wesentlich verzögert. Ranzi und Tandler[4]) (welche die Thymektomie bei Hunden nach medianer Spaltung des Sternums in der Sauerbruchschen Kammer vorgenommen hatten, um die Bildung eines Pneumothorax zu vermeiden) beobachteten auffallende Weichheit der Knochen und Persistenz der Milchzähne. Umgekehrt wurde nach Thymusimplantation verstärktes Längenwachstum der Röhrenknochen durch Röntgenbilder festgestellt[5]). Die Natur der Knochenveränderungen ist nicht eindeutig, während Basch keineswegs geneigt ist, sie als rachitisch anzuerkennen, hält Klose dieselben für den Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose. Auch hat die Beobachtung des Kalkstoffwechsels durchaus widersprechende Resultate zutage gefördert, insofern nach Basch thymuslose Tiere (ceteris paribus) doppelt soviel Kalk ausscheiden sollen als normale, während Sinnhuber[6]) jede vermehrte Kalkausscheidung bei solchen vermißt hat.

K. Basch fand nach Thymusexstirpation bei jungen Hunden die galvanische Erregbarkeit des peripheren Nervensystems gesteigert.

Hyperthymisation.

Wie schon erwähnt, ist durch Thymusimplantation verstärktes Wachstum der Röhrenknochen hervorgerufen worden[7]). Auch erschienen hyperthymisierte Ratten kräftiger und fettreicher[8]). Die Thymus soll ein wachstumshemmendes azetonlösliches Lipoid enthalten; dagegen soll entfettete Thymus wachstumsfördernd wirken[9]). Nachdem Versuche von Gudernatsch[10]) ergeben haben, daß mit Thymus gefütterte Kaulquappen sich schneller entwickelten, dann aber stehen blieben, hat Abderhalden[11]) zahlreiche Versuche mit Organen ausgeführt, die durch Fermente so tief

[1]) **Literatur:** H. Klose und H Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen 1910, 200 S. und Beitr. z. klin. Chir 1910, Bd 69, I. — H. Klose, Arch. f Kinderheilk 1911, Bd. 55, I — Ferner die Arbeiten von K. Basch und R. Fischel (Prag) und K. Basch im Lehrbuche der Organotherapie. Herausgeg von Wagner v Jauregg und G. Bayer, 1914, S. 166—206

[2]) Vgl U Soli, Soc ital. di Pathol Modena, Sept. 1908, zit. n Biochem Zentralbl, Bd 9. Nr 2031 — M Lucien et Parisot, Arch. méd. expérim. 1910, Vol. 22, p. 98. — C Hart und O Nordmann, Berliner klin Wochenschr. 1910, S. 815. — Matti (Basel), Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1912.

[3]) K Basch, Jahrb. f Kinderheilk. 1906, Bd 64.

[4]) E Ranzi und J. Tandler, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 980.

[5]) A Sommer und A. Florken, Sitzungsber. d. physiol-med. Ges. Würzburg 1908, S. 45, 49.

[6]) Sinnhuber, Zeitschr. f klin. Med. 1904, Bd. 54.

[7]) Sommer und Florken, a a. O.

[8]) R Demel (I Chir. Klinik, Wien), Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1922, Bd 34, S 437.

[9]) B Romeis (München), Zeitschr f. exper Med. 1912, Bd. 6

[10]) J F. Gudernatsch, Zentralbl. f. Physiol. 1912.

[11]) E. Abderhalden, Pflügers Arch. 1915, Bd. 162, S. 99.

abgebaut worden waren, daß die Biuret-Reaktion verschwunden war und gefunden, daß die Thymus Stoffe nicht eiweissartiger Natur enthält, die befähigt sind, das Wachstum von Kaulquappen in charakteristischer Weise zu beeinflussen. Andere Versuche[1]) haben ergeben, daß mit Thymus gefutterte Kaulquappen sich zu kurzen gedrungenen Tieren mit massiger Muskulatur entwickelten (— ganz im Gegensatz zu Larven, die mit Geschlechtsorganen gefüttert worden waren und die sich zu schlanken Tieren mit schwächlicher Muskulatur umgewandelt hatten).

Beziehungen der Thymus zu den Keimdrusen.

Auffällige Beziehungen scheinen zwischen der Thymus und den Keimdrüsen zu bestehen. Es wird übereinstimmend angegeben, daß die Kastration eine langdauernde Persistenz der Thymus zur Folge hat. Während die Thymus beim Stiere nach fünf Jahren verschwunden ist, wird dieselbe beim Ochsen noch im vorgeschrittenen Alter vorgefunden, auch haben Kapaune eine viel umfangreichere Thymus als Hähne Umgekehrt wird die normale Thymusinvolution bei unkastrierten Rindern durch sexuelle Betätigung anscheinend erheblich beschleunigt, wie an zu Zuchtzwecken benutzten Stieren und an tragenden Kühen mit Sorgfalt festgestellt worden ist In bezug auf die Beeinflussung der Keimdrusen durch die Thymusexstirpation lauten die Angaben widersprechend; es scheint aber, daß der Eingriff in der Regel eine erhebliche Hyperplasie der Keimdrusen zur Folge hat (als wenn die Thymus demnach einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der letzteren ausuben konnte). Es macht also wirklich den Eindruck, als ob die so geheimnisvollen Vorgange der Pubertatsentwicklung mit der Involution der Thymus irgend etwas zu tun hätten[2]).

Beziehungen zwischen Thymus u Schilddruse.

Ich möchte dieses Kapitel nicht verlassen, ohne Ihre Aufmerksamkeit noch auf eine, wie ich glaube, nicht uninteressante Seite des Thymusproblems gelenkt zu haben nämlich auf ihre mutmaßlichen Beziehungen zur Schilddruse Die Angaben über das Verhalten der Thymus nach Thyreoidektomie lauten allerdings durchaus widersprechend Auffallend dagegen ist es immerhin, daß die Basedowsche Krankheit, die ja mit einer hypersekretorischen Tatigkeit der Schilddrüse zusammenhängt, oft mit einer Hyperplasie der Thymus einhergeht; je schwerer der Basedow, desto hochgradiger soll die Vermehrung der Thymussubstanz sein. Das anatomische Krankheitsbild des Basedow wird anscheinend vielfach von dem einer Thymushyperplasie geradezu beherrscht, deren Diagnose durch Perkussion und Röntgen möglich wird. Nach HOSKINS sollen die Nachkommen weiblicher Meerschweinchen, die mit Thyreoidea vorbehandelt worden sind, hyperplastische Thymusdrüsen besitzen. Es wird ferner angegeben, daß in Gegenden, wo der Kropf endemisch ist, die Nachkommen von Muttern, die mit einem solchen behaftet sind, oftmals sowohl Vergrößerungen der Schilddruse als auch der Thymus aufweisen[3]). Alle diese Angaben sind allzu fragmentarischer Natur, um weitgehende Schlüsse zu gestatten; immerhin aber bieten sie Anregung zu weiteren Forschungen.

---

[1]) STETTNER, Jahrb. f Kinderheilk. 1915, Bd 83, S. 154.

[2]) A. CALZOLARI, Arch ital de Biol. 1898, Vol. 30, p. 71. — D NOEL PATON, Journ. of Physiol. 1904, Vol 32, 1911, Vol. 42, p 267. — U. SOLI, Arch. ital. de Biol. 1907, Vol. 47, p. 15, 1911, Vol 52, p. 353. — J HENDERSON, Journ. of Physiol. 1904, Vol. 31, p 222. — GODALL, Journ of Physiol 1905, Vol. 32, p. 191. — G. SQUADRINI (Modena), Pathologica Vol. 2. p 28. — H. KLOSE und H. VOGT, l c.

[3]) GEBELE, Arch f. Chir. 1910, Bd. 93, S. 132.

Höchst interessant sind aber die Angaben über die Verminderung der Gefahren des Hyperthyreoidismus durch gleichzeitige Thymusdarreichung, sowie über eine erfolgreiche Jod-Thymus-Therapie des Basedow (s u. Vorl. 37)

J. WAGNER-JAUREGG[1]) empfiehlt sehr kleine Jodmengen zur Vorbeugung des Kropfes (etwa 20 Tropfen KJ 1‰ pro die). Zuweilen stellen sich aber dabei Symptome von Hyperthyreoidismus ein, der sich durch Gewichtsabnahme verrät. Die Gefahr des Hyperthyreoidismus infolge Jodgebrauches wird nun durch gleichzeitige Darreichung von Thymustabletten sehr verringert Nach P. LIEBESNY konnten selbst Fälle, bei denen es nach einfacher Joddarreichung zu einer exzessiven (für den Zustand des Hyperthyreoidismus sowie für Basedow charakteristischen) Steigerung des respiratorischen Grundumsatzes gekommen war, durch die Jod-Thymus-Therapie von jeder Schädigung befreit werden. Durch dieselbe können Fälle von Basedowscher Krankheit in bezug auf die kardiovaskulären Symptome sowie auf den Stoffwechsel gebessert werden[2]). Es hat sich schon vor längerer Zeit herausgestellt, daß Thymustabletten von Basedowikern gut vertragen werden und günstig wirken, während Schilddrüsentabletten die Symptome steigern. Thymus wirkt verkleinernd auf manche Kröpfe[3]). Wie schon erwähnt, scheint sie auch eine allgemein beruhigende Wirkung auf das Nervensystem zu entfalten, welche zu der exzitierenden Schilddrüsenwirkung im Gegensatz steht[4]).

Es mag auch hier die Tatsache Erwähnung finden, daß der Meinung hervorragender moderner Chirurgen[5]) zufolge, die Prognose der Schilddrüsen-Resektion bei Basedow bedeutend gebessert wird, wenn man gleichzeitig eine Reduktion der Thymus vornimmt Ein großer Teil dieses Organes läßt sich, wenn man hinter dem Sternum eingeht, ohne Blutverlust stumpf herauspräparieren

Vielleicht könnten alle diese etwas verwirrenden Angaben dadurch unter einen Hut gebracht werden, daß man einen Antagonismus zwischen Schilddrüse und Thymus annimmt und sich etwa vorstellt, daß die Natur eine Hyperfunktion der Schilddrüse durch eine Hypertrophie der Thymus auszugleichen sich bemüht. Man könnte auch ganz gut begreifen, daß das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Drüsen durch eine gewaltsame Verkleinerung der Basedow-Schilddrüse gestört wird und daß die Thymus dann in unliebsamer Weise das Übergewicht erhält — derart, daß man in solchen Fällen gut daran tut, das gestörte Gleichgewicht durch eine Verkleinerung der Thymus wieder herzustellen.

Status thymico-lymphaticus.

Im Zusammenhange mit Anomalien der Thymus dürften jene rätselhaften Befunde stehen, welche gegenwärtig unter dem Schlagworte »Status thymico-lymphaticus« vielfach erörtert werden. Man hat bei plötzlichen Todesfällen, insbesondere im Verlaufe der Chloroformnarkose, sowie auch beim Stimmritzenkrampfe der Kinder bei der Sektion vielfach nichts Auffälliges gefunden außer einer Hyperplasie des lymphatischen Apparates und einer Vergrößerung der Thymus. Man hat dabei an eine »Hyperthymisation« und eine angebliche Überschwemmung des Organismus mit hypothetischen toxischen Produkten gedacht Viel plausibler erscheint dagegen eine andere Annahme, die bereits vor mehr als zwei Dezennien von dem der Wissenschaft

---

1) J. WAGNER-JAUREGG, Wiener med. Wochenschr. 1923, Nr. 47.
2) P. LIEBESNY, Wiener klin. Wochenschr. 1924 Nr. 32, S. 785
3) J. WAGNER-JAUREGG, Wiener klin Wochenschr 1924, Nr 37.
4) RAHEL HIRSCH (Med. Klin FR. KRAUS, Berlin), D. med. Wochenschr. 1913, S. 2141.
5) Wie REHN in Frankfurt und HABERER in Graz

leider viel zu früh entrissenen ARNOLD PALTAUF vertreten worden ist, daß es sich nämlich um eine allgemeine hypoplastische Konstitutionsanomalie handelt, welche, wie sich später herausgestellt hat, vielfach mit einer angeborenen Enge der Aorta und anderer Gefäße, mit Kleinheit des Herzens, zartem Knochenbau und kolloider Entartung der Schilddrüse, vor allem aber auch mit einer Hypoplasie des Genitalapparates einhergeht. Es wäre vergebliche Mühe, sich bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse darüber ins klare kommen zu wollen, wo das primäre Moment dieser Anomalie zu suchen sei[5].

Bei derartigen Individuen erscheint die Thymus histologisch verändert: das Retikulum ist stark entwickelt. Die epithelischen Elemente sind vermehrt und die lymphoiden Zellen vermindert. Gleichzeitig soll vermehrte Disposition für Infektionen, Erkältungskrankheiten und Exsudate bestehen, dagegen ist Lungentuberkulose selten, häufiger Nieren- und Genitaltuberkulose. Da die Assoziation bei derartigen Individuen schlecht ausgebildet ist, sollen sie häufig Unfällen erliegen. Die Mortalität vor Eintritt der Fortpflanzungsfähigkeit wird mit 50% bewertet, was von BARTEL als »Abfiltrierung des Untauglichen« gedeutet wird.

Das Knochenmark.

Veränderungen des Knochenmarkes unter Einwirkung verschiedener Faktoren

Bekanntlich nehmen die zelligen Elemente, welche die kreisenden Säfte erfüllen, aus den »hämatopoetischen Apparaten« ihren Ursprung. Diesen wird außer der Milz, den Lymphdrüsen und den lymphatischen Herden, die sich im Darme, den Tonsillen usw. finden, vor allem das Knochenmark zugezählt, und zwar wird demselben sowohl eine »erythroblastische« als eine »leukoblastische« Funktion zugeschrieben.

Das Knochenmark[1]) weist schon seinem äußeren Ansehen nach ein sehr wechselndes Verhalten auf. Man pflegt zwischen dem roten und dem gelben Marke zu unterscheiden; ersteres ist durch seinen hohen Gehalt an Erythrocyten ausgezeichnet, während das gelbe Mark blutarm und fettreich ist. Während beim Neugeborenen das Mark fast durchwegs den Charakter des roten Markes trägt, tritt später mehr und mehr der Fettgehalt desselben in den Vordergrund und es erscheint die blutbildende Funktion mehr auf die platten Knochen beschränkt. Unter Umständen kann das Mark noch eine weitere Veränderung durchmachen, insofern es sich unter weitgehendem Fettschwund in »Gallertmark« um-

---

[5]) Nach J. BARTEL in Wien (Status thymico-lymphaticus, Verl. Deuticke 1912) wäre dieser Zustand überaus verbreitet. Als häufige anatomische Begleiterscheinungen desselben werden u. a. angeführt: Offenbleiben der Herzlücken, Mehrteilung von Lunge und Niere, langer Darm und langer Appendix, Steckenbleiben des Hodens im Leistenkanale, Riesen- oder Zwergwuchs, Mißbildungen des Gehirns und Abnormitäten der Schädelbasis, Assymetrien an den Augen, angewachsene Ohrläppchen und Spitzohren, stark entwickelte Mandeln, Furchung der Zunge, femininer Körperbau und Fehlen des Adamsapfels, sowie eunuchoider Typus bei Männern, Überstreckbarkeit der Ellbogengelenke.

Auf Grund von 2000 Kriegssektionen leugnet BORST die Existenz eines Status thymico-lymphaticus. Denn bei der großen Mehrzahl junger gesunder Menschen erwies sich der lymphatische Apparat als hypertrophisch. Nur habe man im Frieden nichts davon bemerkt, weil das lymphatische Gewebe bei Krankheiten einer raschen Rückbildung anheimfällt. Man habe so ein ganz falsches Bild des Normalen gewonnen. Was man den »Status lymphaticus« nannte, sei eben der Normalzustand. (Vgl. CARL STERNBERG, Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr 24.) Dagegen hat sich u. a. ein holländischer Autor (FOKKE MEURSING, Geneesk. Bladen 1921, Vol. 22) auf Grund von 5000 Sektionen der Auffassung BARTELS von der »Abfiltrierung des Untauglichen« angeschlossen.

[1] **Literatur über die Chemie des Knochenmarkes:** J. SEEMANN, Ergebnisse d. Physiol. 1904, Bd. 3, I, S. 43—45. — H. GERHARTZ, Handb. d. Biochemie 1901, Bd. 2, II, S. 164—169. — K. HELLY, Nothnagels Handb. 1906, Bd. 8, Teil 1, Abt. 1. — H. GERHARTZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 209—221 und Bd. 9, S. 154—158.

wandelt Der Übergang des Knochenmarkes aus dem ruhenden in den tatigen Zustand kann sich anscheinend mit großer Schnelligkeit vollziehen. Derselbe wird durch Aderlässe, durch blutzerstörende Gifte, sowie durch manche Bakterientoxine herbeigeführt; umgekehrt soll z. B. die Einspritzung von Typhustoxin imstande sein, beim Kaninchen rotes Mark in gelbes Mark zu verwandeln. Das Knochenmark besitzt stark bakterizide Eigenschaften und bewältigt eingedrungene Keime selbst unter den ungünstigsten Bedingungen. Staphylococcus aureus ruft auch bei direkter Einimpfung in das Knochenmark keine Osteomyelitis hervor[1]. — Die Entwicklung von Impfsarkomen bei Ratten soll im umgekehrten Verhältnisse zu der erythroblastischen Tätigkeit des Knochenmarkes stehen[2]. Der dem Hochgebirgsklima zugeschriebene Einfluß, eine Umwandlung des gelben in rotes Mark zu begunstigen, war Gegenstand ausgedehnter Kontroversen, auf die ich bei späterer Gelegenheit noch zurückkommen möchte (Vorl. 74). Die histologische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarkes von Höhentieren spricht tatsächlich zugunsten einer anregenden Wirkung des Höhenklimas auf die blutbildenden Organe Auch wird es gegenwärtig als bewiesen angesehen, daß Eisenpräparate, abgesehen davon, daß sie als Baumaterial für den Blutfarbstoff dienen können, eine spezifische Wirkung auf die blutbildenden Organe ausuben. Franz Müller fand bei jungen Hunden, die er vergleichsweise bei Milchkost mit und ohne Zusatz von Eisen aufzog, in ersterem Falle eine reichlichere Bildung kernhaltiger roter Blutkörperchen Einen ähnlichen Einfluß wie das Eisen scheint auch die arsenige Säure auf die Blutbildung auszuüben. Das Knochenmark mit diesem Gifte behandelter Tiere kann eine tiefrote Farbe annehmen; ob dadurch aber die klinischen Erfahrungen über eine günstige Beeinflussung anämischer Prozesse durch die Arsentherapie eine ausreichende Erklärung finden, mag einstweilen dahingestellt bleiben. Durch Thorium X (das die Leukämie und Lymphdrüsentumoren therapeutisch gunstig beeinflußt) erfolgt eine Umwandlung des Knochenmarkes, das dunkelrot und weich wird, sowie ein Schwund der Leuko- und Lymphozyten im Blute[3]. — Aus dem Blutbilde nach Thymus-Exstirpation bei durch Blausäure hervorgerufener Anämie hat Asher[4]) geschlossen, daß die Thymus angeblich einen Einfluß auf das Knochenmark ausübt.

Wirkung von Knochenmarkextrakten.

Schon vor 30 Jahren hat ein russischer Physiologe[5]) behauptet, daß man bei Hunden, die durch ausschließliche Reisfütterung anämisch geworden waren, durch Injektion von Knochenmark- ebenso wie von Milzinfusen eine mäßige Vermehrung der roten Blutkörperchen erzielen könne. Diese Beobachtung ist wiederholt bestätigt worden[6]), neuerdings auch von Seiten amerikanischer Autoren[7]): Bei Kaninchen wurde nach Injektion von Knochenmarkinfusen eine 15%ige Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen beobachtet, die mehrere Tage andauerte; wurde überdies auch noch Milzinfus injiziert, so betrug die Zunahme 20%. Dabei erschienen die Jugendformen der Erythrozyten vermehrt. Verfütterung

---

1) A. Henke, Dissert Petersb Jahresber f. Tierchemie 1903, Bd. 33, S. 625.
2) R Brancati, Tumori, Vol. 2 p. 513, Jahresber f. Tierchmie 1913, Bd 43, S. 1214.
3) W Falta, Pappenheim und Plesch u a.
4) L. Asher und G Matsuno, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 123, S 42.
5) B Danilewsky (Charkow) und Selensky, Pflügers Arch. 1895, Bd. 61, S. 264.
6) Vgl. Carnot, ferner A. H Grube, Russki Wratsch 1910, Nr. 22, Jahresber. f. Tierchemie 1910, Bd. 40, S. 422.
7) C D Leake and E W Leake, Journ. of Pharm and exper. Ther 1923, Vol. 22, p. 75, 109. — C. D. Leake and F. J. Bacon, ebenda 1924, Vol. 23, p. 253.

der getrockneten Organe soll einen ähnlichen Effekt haben. Die Wirkung wird durch Alkohol und Äther inaktiviert, ist nicht an die Phosphatide geknüpft und widersteht dem Erhitzen auf 100°. Eine bei intravenöser Injektion den Blutdruck herabsetzende Substanz[1]) in den Knochenmarkinfusen könnte mit Cholin oder einem Derivate desselben identisch sein.

Man hat sehr zahlreiche therapeutische Versuche mit Knochenmarkpräparaten am Menschen[2]) ausgeführt. Bei einfachen Anämien und Chlorosen scheinen die Resultate nicht ungünstig zu sein, auch bei perniziösen Anämien überwiegen die günstigen Berichte, es werden sogar Dauerheilungen verzeichnet, doch ist es natürlich sehr schwer, zu sagen, inwieweit eine günstige Wendung wirklich das Verdienst der Knochenmarkpräparate gewesen sei. — Auch bei der Rachitis sind Versuche gemacht worden, bei Infektionskrankheiten (wie Typhus und Malaria zur Hebung der Phagozytose), bei Pellagra und verschiedenen Hautkrankheiten. Ich gestehe, daß bei aller sehr nötigen Skepsis ich immerhin den Eindruck habe, »es könnte doch vielleicht etwas daran sein«.

Lipoidsubstanzen des Knochenmarkes.

Die physiologisch sicherlich sehr bedeutsamen Fettsubstanzen des Knochenmarkes sind insbesondere durch eine Reihe neuerer Untersuchungen[3]) genauer bekannt geworden. Das Fett des gelben Markes erscheint reicher an Ölsäure und ärmer an festen Fettsäuren als dasjenige des roten Markes. Vor allem scheint aber der physiologische Charakter des Markes durch die Menge des darin enthaltenen Lezithins bestimmt zu werden. Dasselbe ist zur Zeit der intensivsten blutbildenden Tätigkeit beim neugeborenen Tiere sehr reichlich vorhanden, um im Laufe der nächsten Monate erheblich abzunehmen. Ob aber ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Lezithingehalte des Markes und der Blutbildung wirklich besteht, erscheint nicht sichergestellt.

Die Eiweißzusammensetzung des Knochenmarkes bietet uns namentlich nach zwei Richtungen hin ein besonderes Interesse in bezug auf die Frage des Ursprunges des Fibrinogens und des Bence-Jonesschen Proteids.

Beziehung des Knochenmarkes zur Bildung des Fibrinogens

Ich habe schon bei Erörterung der Vorgänge der Blutgerinnung Gelegenheit gehabt, Ihre Aufmerksamkeit auf die Frage der Fibrinogenbildung im Knochenmarke und in anderen lymphoiden Organen zu lenken. Nach Behandlung von Tieren mit Staphylokokken sowie mit deren Kulturfiltraten ist eine Vermehrung des Fibrinogens sowohl im Blute als im Knochenmarke festgestellt worden[4]), auch die vielfach nachgewiesenen Beziehungen zwischen Fibringehalt des Blutes und Leukozytose können vielleicht hier in Betracht kommen. Der Fibrinogengehalt von Markextrakten kann schon in einer Gerinnbarkeit derselben zum Ausdrucke gelangen. Auch sollen dieselben sehr thrombinreich sein[5]).

Der Eiweißkörper von Bence-Jones

Ein besonderes chemisches Interesse bietet das Vorkommen multipler Myelome im Knochenmarke in seinem Zusammenhange mit dem Auftreten eines sehr charakteristischen und merkwürdigen Proteids im Harne. Dieser Körper ist zuerst im Jahre 1848 von BENCE-JONES beobachtet und sodann von KUHNE genauer beschrieben worden. Seitdem ist für denselben die Bezeichnung »BENCE-JONES scher

---

[1]) O. H. BROWN and C. CL. GUTHRIE, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 14, p. 328.

[2]) **Ausführliche Literaturangaben** bei GUSTAV BAYER, Lehrbuch der Organotherapie, Leipzig, Verl. Thieme, 1914, S. 442—444.

[3]) W. GLIKIN (Inst. N. ZUNTZ) Biochem. Z. 1907, Bd. 4, S. 235 und Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1908, Bd. 41, S. 910. — J. NERKING (Düsseldorf), Biochem. Z. 1908, Bd. 10, S. 167. — S. W. OTOLSKI. Biochem. Z. 1909, Bd. 4, S. 124.

[4]) P. TH. MÜLLER, Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6, S. 454 und Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. 1906, Bd. 115, III, S. 229. — P. MORAWITZ und E. REHN, Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 58, S. 141.

[5]) L. ASHER, Verhandl. Schweiz. Nat. Ges. 1918, I, S. 386. — Ronas Ber., Vol. 23, p. 152.

Eiweißkorper üblich[1]) Die Anwesenheit dieses Proteids im Urin verrät sich durch ein höchst auffälliges Verhalten. Bei Anstellung der Kochprobe fällt dasselbe bei einer Temperatur von 40—60° aus (je nach dem Salzgehalte und Säuregrade des Urins), um beim Sieden wieder in Lösung zu gehen. Man war früher geneigt, diese Substanz für eine Albumose zu halten Bei genauerer Prüfung hat es sich jedoch herausgestellt, daß der genannte Körper ebenso wie andere genuine Eiweißkörper koaguliert, durch Alkohol denaturiert, durch Säuren und Alkalien in Azidalbumin bzw Alkalialbuminat umgewandelt und durch Fermente verdaut werden kann Sein so charakteristisches Verhalten ist an die Anwesenheit von Harnstoff und Ammoniumsalzen im Harne gebunden Trotzdem der Korper auch in neuerer Zeit vielfach untersucht worden ist, ist seine chemische Stellung und seine Beziehung zu gewissen kristallinischen Abscheidungen aus dem Harne noch nicht ganz klargestellt Noch weniger ist man sich über seine Entstehung im reinen So viel ist sicher, daß er bisher hauptsächlich bei Erkrankungen des Knochenmarkes[2]) vorgefunden worden ist; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um multiple Myelome oder um Sarkomatose des Knochenmarkes, in vereinzelten Fällen um Leukämie mit lymphoider Hyperplasie des Knochenmarkes und ausnahmsweise anscheinend auch um Osteomalazie Es läge natürlich am nächsten, eine unmittelbare Herkunft des Proteids aus den Geschwulstzellen anzunehmen Es ist auch gelungen, aus dem entarteten Knochenmarke[3]), ebenso wie auch aus Myelommetastasen der Milz[4]) Spuren desselben (durch Nachweis eines in der Hitze klaren, beim Erkalten sich trübenden Filtrates) nachzuweisen Die im Urin auftretenden Mengen (bis 70 g im Tage) sind aber gelegentlich so außerordentlich groß, daß sie die Gesamtmenge des im Körper vorhandenen Geschwulstgewebes übertreffen können. Magnus-Levy[5]) war daher geneigt, den Bence-Jonesschen Eiweißkörper als das Produkt eines pathologisch-geänderten Eiweißstoffwechsels anzusehen, man hat an eine Enzymwirkung der Tumorzellen auf das zirkulierende Bluteiweiß gedacht u dgl. Die Untersuchung der Abhängigkeit der Ausscheidung vom Gesamteiweißzerfall hat keine eindeutigen Ergebnisse zutage gefördert[6]) Es sei noch erwähnt, daß man versucht hat, den bequemen Nachweis des Proteids dazu zu benutzen, um einen charakteristischen Eiweißkorper in bezug auf die Schicksale, die er im Organismus nach seiner Resorption erfährt, im Auge zu behalten[7]).

---

[1]) **Literatur über das Bence-Jonessche Proteid:** H. G Wells, Chemical Pathology 1907, p. 427—430. — L Mohr, v Noordens Handb d Pathol d. Stoffw. 1907, Bd 2, II, S 864—865 — A Ellinger, Handb d Biochemie 1910, Bd 3, I, S 657 bis 658. — O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkorper, 4 Aufl, 1924, S 213—215 — A Ellinger Arch. f klin Med 1899, Bd. 62, S. 255 — A Magnus-Levy, Zeitschr f physiol Chemie 1900, Bd 30, S. 200. — F Reach (Inst. Jaffe, Königsberg), Arch. f klin. Med 1905, Bd 82, S 390 — E Abderhalden und O Rostoski, Zeitsch f. physiol. Chem 1905, Bd. 46, S 125. — F. G Hopkins and H. Savory (Physiol. Labor. Cambridge), Journ of Physiol. 1911, Vol. 42, p. 189

[2]) Bei einigen Fällen von Bence-Jonescher Albuminurie ist allerdings eine Knochenmarkerkrankung vermißt worden Angeblich soll auch in normalen Leber- und Milzextrakten ein derartiger Eiweißkörper gefunden worden sein und wäre die Bildung desselben im Organismus eine physiologische Erscheinung (A. Kooyman, Dissert Amsterdam 1918)

[3]) Askanazy, Arch f. klin. Med 1900, Bd. 68, S 34.

[4]) F Reach, l c

[5]) Magnus-Levy l. c.

[6]) F Voit und H. Salvendi, Münchener med. Wochenschr. 1904. — E. Allard und S. Weber, Deutsche med. Wochenschr 1906, S. 1251. — Hopkins und Savory, l c.

[7]) L Borchhardt und H. Lippmann, Biochem Z. 1910, Bd 25, S 6

XXX. Vorlesung.

Die männlichen Sexualorgane.

Da wir nunmehr bei der biochemischen Betrachtung der Organe mit innerer Sekretion angelangt sind, ist es wohl nur recht und billig, wenn wir unsere Aufmerksamkeit zunächst jenen Organen zuwenden, welche der Schauplatz der geheimnisvollsten und unbegreiflichsten Geschehnisse sind, die wir im Bereiche des Lebendigen kennen: den Fortpflanzungsorganen. Die Biochemie hat sich redlich bemüht, das ihrige zur Erforschung jener unbekannten Welt, welche das Werden alles tierischen Lebens in sich schließt, beizutragen und, wenngleich sie vorderhand noch keinen Grund haben mag, auf das hier Erreichte besonders stolz zu sein, so hoffe ich doch, Ihnen durch die folgenden Vorlesungen klarmachen zu können, daß immerhin schon einiges erreicht worden ist und daß begründete Hoffnung besteht, in absehbarer Zeit noch viel mehr zu erreichen.

Indem ich nun mit der Erörterung der Biochemie der männlichen Sexualorgane beginne, möchte ich zunächst auf die interessante und aktuelle Frage der inneren Sekretion[1]) derselben eingehen. Versuchen wir also, uns klar zu machen, auf welchen Tatsachen die Annahme eigentlich basiert, daß den männlichen Geschlechtsdrüsen eine innere Sekretion zukommt.

Sekundäre Geschlechtscharaktere bei Fröschen

Die schönsten und eindeutigsten Beobachtungen auf diesem Gebiete beziehen sich auf den Frosch. Man beobachtet beim Frosche den Brunstperioden entsprechend die Entwickelung gewisser sekundärer Geschlechtscharaktere, welche, wenn die Laichzeit vorüber ist, wieder verschwinden. Die bei der langdauernden Umklammerung des Weibchens außerordentlich in Anspruch genommenen Vorderarmmuskeln des Männchens werden von vornherein hypertrophisch, während sich die Daumenballen gleichzeitig mit einer schwarzen Schwiele überziehen. Das Merkwürdigste ist aber die Ausbildung des »Umklammerungsreflexes«. SIGMUND EXNER[2]) schildert diesen Vorgang folgendermaßen: »Wenn man einem männlichen Frosche mit dem Finger die Brusthaut berührt, so wirkt das wie die Berührung jeder anderen Körperstelle im Laufe des größten Teiles des Jahres. Führt man diese Berührung aber im Frühjahr zur Paarungszeit aus, so umklammert er mit aller Kraft den Finger und ist nicht zu bewegen, ihn wieder frei zu lassen. Man kann ihm nun die Hinterbeine, ja man kann ihm den Kopf wegschneiden, immer noch umklammern die Vorderbeine den Finger, sobald die übrig

---

1) **Literatur über innere Sekretion männlicher Sexualorgane:** H. GERHARTZ, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3 I, S. 345—349. — A. BIEDL, Innere Sekretion, S. 327ff. Urban und Schwarzenberg, Wien 1910.

2) S. EXNER, Männlich und Weiblich. Festschr. f. Rudolf Chrobak (Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol., Verl. Alfred Hölder), Wien 1903, vgl. auch S. BAGLIONI, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 233.

gebliebene Brusthaut berührt wird. Die Erregung der Berührung löst also hier reflektorisch in einem eng begrenzten und uns wohlbekannten Strange von Ganglienzellen Bewegungsimpulse aus, die vor einem Monat oder nach einem Monat nicht ausgelöst worden wären. Die Zellen funktionieren anders, sie stehen unter dem Einflusse der geschwellten Sexualdrüse und stehen unter ihrem Einflusse auch dann noch, wenn diese mit anderen Körperteilen weggeschnitten worden ist. Mit anderen Worten, das Zentrum ist durch das Sekret der Drüse in seinen Funktionen alteriert«.

Werden Frösche zur Zeit der Geschlechtsruhe kastriert, so bleibt die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere aus. NUSSBAUM[1]) konnte nun zeigen, daß nach Implantation von Hodenstückchen in den dorsalen Lymphsack diese nach und nach aufgesaugt werden, gleichzeitig aber ein Wachstum der Brunstorgane herbeiführen. Weiterhin haben nun EUGEN STEINACH[2]) sowie auch HARMS[3]) in sehr interessanten Untersuchungen den Nachweis geführt, daß der Umklammerungsreflex bei Kastraten durch Injektion von Hodensekret wieder ausgelöst wird. Die Hodensubstanz sezerniert diesen spezifischen Brunststoff nicht etwa zu jeder Zeit. Am kräftigsten wirkt vielmehr das Sekret brünstiger Männchen; nach dem Ablaichen wird es ganz unwirksam. Diese »Erotisierung« des Zentralnervensystems scheint auf einer elektiven Aufnahme der wirksamen Substanz, welche man mit SIGMUND EXNER[4]) als »Androl« bezeichnen könnte, zu beruhen. Wenigstens vermag auch die Zentralnervensubstanz brünstiger Männchen den Umklammerungsreflex bei Kastraten auszulösen. Unter einem großen Material normaler Männchen von Rana fusca fand STEINACH stets einen gewissen Prozentsatz »Impotenter«, d. h. solcher Tiere, bei welchen der Umklammerungstrieb gänzlich fehlte. Die Injektion von Hoden potenter Männchen ruft nun fast ausnahmslos bei den Impotenten die Neigung zur Umklammerung hervor und es gelingt, durch wiederholte Injektionen die Impotenz dauernd zu beheben. Eine große Zahl von Kontrollversuchen lehrte, daß alle anderen Organsäfte, mit Ausnahme der Hoden- und Nervensubstanz, unwirksam sind. Nur noch die weibliche Keimdrüse erwies sich (wie auch HARMS[5]) gefunden hat) zur Erotisierung bis zu einem gewissen Grade geeignet. Das sind klare und eindeutige Beobachtungen, die unsere Erkenntnis um ein gutes Stück weitergebracht haben.

Versuche an Hähnen.

Ein besonders geeignetes Material für Studien über die innere Sekretion der männlichen Sexualdrüsen sind junge Hähne. Eine vollständige Kastration solcher führt eine Ausbildung des »Kapaun«typus herbei, der durch Neigung zur Fettbildung und durch das Fehlen der Attribute der Männlichkeit charakterisiert ist. Solche sind in diesem Falle: der Kamm, die Bartläppchen und Sporen, der stattliche Federschmuck, die Fähigkeit imposanter Stimmentfaltung usw. Zahlreiche Hodentransplantationsversuche sind an Hähnen u. a. im Laboratorium SIGMUND EXNERS von LODE und von FOGES ausgeführt worden. Es hat sich gezeigt, daß die Zurücklassung eines minimalen Stückes lebenden Hodenparenchyms genügt, um die volle Ausbildung des Kapauntypus hintanzuhalten. Andererseits zeigten Hähne, denen FOGES die Testikel so erfolgreich transplantiert hatte, daß sich massenhaft lebende Spermatozoen darin fanden, doch keinen vollen Hahncharakter mehr, nahmen vielmehr eine Zwischenstellung ein. Es ist A. LOWY anscheinend gelungen, bei jungen Kapaunen durch Verfütterung von Hodensubstanz eine Beeinflussung der

---

[1]) M. NUSSBAUM, Ergebn. d. Anat. und Entwicklungsgesch. 1906, Bd. 15, S. 39 und Pflügers Arch. 1909. Bd. 126, S. 519; 1909, Bd. 129, S. 110; vgl. auch E. PFLÜGER, ebenda 1907, Bd. 116, S. 375.

[2]) E. STEINACH, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24.

[3]) W. HARMS (Biol. Labor Bonn), Pflügers Arch. 1910, Bd. 133, S. 27.

[4]) S. EXNER, l. c.

[5]) W. HARMS, l. c. vgl. auch J. MEISENHEIMER, Zool. Anz. 1911, Bd. 38, S. 53, zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Biol. Bd. 12, S. 480 (Regeneration der Daumenschwiele bei kastrierten Fröschen nach Transplantation von Hoden oder von Ovarialsubstanz).

sekundären Geschlechtscharaktere zu erzielen, doch sind diese Untersuchungen nicht zum Abschlusse gelangt[1])

Eine der sonderbarsten Beobachtungen über die Abhängigkeit sexualer Charaktere von den Keimdrüsen ist wohl diejenige an einem hermaphroditischen Edelfinken, der auf der einen Seite einen Hoden und männliche Färbung, auf der anderen Seite aber ein Ovarium und weibliche Färbung besaß[2]).

Maskulinierung und Feminierung

Einen glänzenden Erfolg bedeuten STEINACHS Versuche, denn es gelungen ist, auf dem Wege der Keimdrüsentransplantation einen Geschlechtswechsel künstlich zu produzieren. Wurden jugendliche Rattenmännchen kastriert und die herausgeschnittenen Hoden an andere Körperstellen transplantiert, so behielten die Tiere den Charakter voller Männlichkeit. Der samenbildende Anteil der Hoden degenerierte; die »Zwischensubstanz« jedoch, welche als die Trägerin der innersekretorischen Funktion angesehen wird, erschien stark entwickelt. — Wurden nun aber kastrierten Rattenmännchen Rattenovarien implantiert, so geschah etwas höchst Merkwürdiges. Es kam zu Fettansatz, das struppige Haarkleid wurde geschmeidig, die Brustdrüsen begannen Milch zu produzieren. Das Sonderbarste von allem aber war, daß die ehemaligen Männchen eine weibliche Psyche annahmen: sie säugten ihre Jungen und aus dem rauflustigen Männchen war eine liebreich sorgende Mutter geworden. — Gerade das Umgekehrte geschah aber, wenn Weibchen kastriert und ihnen dann Hoden implantiert wurden; das weiche Haarkleid wird struppig, »die maskulinierten Weibchen«, sagt STEINACH, »erhalten ausgeprägt männlichen Sexualtrieb; sie unterscheiden sofort ein brunstiges und nichtbrünstiges Weibchen, verfolgen es, umwerben es leidenschaftlich und springen auf; in normalen Männchen wittern sie sogleich den Rivalen und rüsten zum Angriff«. Auch ist die Umwandlung der Clitoris in ein penisartiges Gebilde bemerkt worden[3]).

Es gelang, kastrierten männlichen Meerschweinchen gleichzeitig Ovarien und Hoden zu implantieren: derartige Tiere sollen sich somatisch und psychosexuell zu Zwittern entwickelt haben[4]). Neben einer normalen Entwickelung des männlichen Sexualapparates wurde gleichzeitig ein starkes Wachstum der Milchdrüsen bemerkt[5]).

Bei kastrierten Hähnen ist die Feminierung in bezug auf Gefieder, Sporen und Kämme, nicht aber in bezug auf Stimme und psychosexuelles Verhalten gelungen[6]).

Folgen der Kastration bei geweihtragenden Tieren.

Höchst eigenartig können die Folgen der Kastration bei geweihtragenden Tieren sein. ABDERHALDEN[7]) schreibt darüber in seinem anregenden Lehrbuche: »In der Periode der Brunst wird das Geweih abgeworfen. . . Kastriert man Rehe, bevor die Bildung des Stirnzapfens eingesetzt hat, so unterbleibt die Geweihbildung für immer. Diese Tatsache war schon ARISTOTELES bekannt. . . Wird die Kastration beim geschlechtsreifen Tiere vorgenommen, dann setzt eine fortdauernde Knochen-

[1]) A. LOWY, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, I, S. 140.
[2]) M. WEBER, Zool. Anzeiger 1890, Bd. 13, S. 508.
[3]) E. STEINACH, Pflügers Arch. 1912, Bd. 144, S. 71. — Zentralbl. f. Physiol. 1913, S. 27. — STEINACH und HOLZKNECHT, Arch. f. Entwicklungsmech. 1916, Bd. 42. — A. LIPSCHÜTZ, ebenda 1918, Bd. 44 und andere Publikationen.
[4]) E. STEINACH, Arch. f. Entwicklungsmech. 1916, Bd. 42.
[5]) KNUD SAND, Journ. de Physiol. et Pathol. 1921, Vol. 19, p. 914; 1922, Vol. 20, p. 472.
[6]) H. D. GOODALE, Journ. exper. Med. 1916, Vol. 20.
[7]) ABDERHALDEN, Lehrb. d. Physiol. 1925, Bd. 1, S. 303.

produktion ein. Es fehlt die Hemmung, die bei nicht kastrierten Tieren intermittierend einsetzt, es kommt zur Bildung von ganz phantastischen Wucherungen des Knochengewebes (»Perückengeweihe«)[1].

Wirkung der Kastration beim Menschen.

Hinsichtlich der Wirkung der Kastration auf den menschlichen Organismus haben insbesondere die systematischen Untersuchungen von TANDLER und GROSS an den Skopzen wichtige Aufschlüsse ergeben[2]. Die in Rumänien ansässigen hauptsächlich als Droschkenkutscher tätigen Skopzen, welche die Sitte der Frühkastration ausüben, sind durch gewisse körperliche Eigentümlichkeiten ausgezeichnet Ein auffälliges Fettwerden ist bei Skopzen und Eunuchen zwar häufig, jedoch keineswegs immer beobachtet worden. Regelmäßig finden sich Anomalien der Haarbildung, welche im Gesichte meist ganz ausbleibt, Achsel- und Schamhaare entwickeln sich nur spärlich und die letzteren grenzen sich horizontal gegen die Bauchhaut ab. Der Kehlkopf bleibt infantil, weshalb die Stimme einen infantilen Charakter bewahrt, nicht aber einen weiblichen Charakter annimmt, wie denn überhaupt Erfahrungen an Menschen und Tieren übereinstimmend ergeben, daß die Frühkastration bei männlichen Individuen niemals ein Umschlagen in den heterosexuellen Typus, vielmehr nur die Persistenz des infantilen Charakters bewirkt Damit stimmt auch die zuerst von SELLHEIM an Menschen und Tieren beschriebene verzögerte Verknöcherung der Epiphysenfugen bei Kastraten überein. Nach TANDLERS interessanten Beobachtungen bedingt eine spätere Reife der Sexualdrüsen ein verstärktes Längenwachstum der Extremitäten und damit Hochbeinigkeit; umgekehrt führt dagegen Frühreife eine frühzeitige Verknöcherung der Epiphysenfugen und Kurzbeinigkeit herbei. Die geringere Körpergröße der Südländer steht vielleicht mit ihrer frühen Geschlechtsreife im Zusammenhange. Nach den Erfahrungen der Tierzüchter sind für frühreife Rassen vielfach kurze Extremitäten charakteristisch[3]. Bemerkenswerterweise liegen mehrfach Beobachtungen an Tieren über Hemmung und vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums nach Injektion oder Verfütterung von Hodensubstanz vor. Von sonstigen Eigentümlichkeiten der Kastraten wäre noch die mit dem infantilen Charakter übereinstimmende längere Persistenz der Thymus besonders zu erwähnen, ferner fiel TANDLER und GROSS die Kleinheit der Thyreoidea sowie die bereits im Röntgenbilde in vivo nachweisbare Vergrößerung der Hypophyse auf Letztere ist besonders interessant, weil sie den Gedanken an eine Verwandtschaft zwischen »eunuchoidem Hoch- und Fettwuchs« und der Akromegalie nahelegt[4].

Man hat ferner bei Eunuchen abnorme Pigmentierungen im Greisenalter als Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz aufgefaßt. Auch sollen bei derartigen Individuen viel kleinere Adrenalinmengen, als in der Norm, Glykosurie auslösen

Die Knochenbrüchigkeit ist etwa auch als Folge einer Insuffizienz der Epithelkörperchen gedeutet worden.

---

[1] Es fragt sich weiterhin, welcher Anteil der Sexualdrüsen für die Ausbildung der männlichen Sexualcharaktere verantwortlich zu machen ist TANDLER und GROSS haben durch Versuche über den Einfluß der Röntgenbestrahlung der Hoden auf die Geweihbildung bei Rehböcken diese Frage dahin entschieden, daß es nicht die durch die Bestrahlung in spezifischer Weise schwer geschädigten Samenzellen sind, auf die es dabei ankommt, vielmehr sind es offenbar die im interstitiellen Hodengewebe vorhandenen sogenannten »LEYDIGschen Zellen«, welchen die innersekretorische Leistung zufällt

[2] J TANDLER und S GROSS, Arch f. Entwicklungsmech. 1909—1910, S. 27—30, vgl. auch J. TANDLER, Wiener klin. Wochenschr. Bd. 1910, S. 458.

[3] Vgl. A C GEDDES, Proc. Soc. Edinburgh 1911, Vol 31, S. 100, zit. nach Zentralbl. f. d ges. Biol. 1911, Nr 1735.

[4] Nach W. KOCH findet man bei den Skopzen neben dem Typus der Akromegalie auch den Typus der hypophysären Fettsucht mit großer Sella turcica, kleiner Schilddrüse, schlaffer Muskulatur, spät ergrauendem, relativ langem Haupthaar, (vgl. Ronas Ber. Bd. 12, S 203).

Bei manchen Indianerstämmen, die sehr arm an Frauen sind, wird Frühkastration männlicher Individuen geübt, es wird behauptet, daß derartige Eunuchen vollentwickelte funktionierende Brustdrüsen besitzen und Kinder zu säugen imstande sind.

Ein zweifelloser und unmittelbarer Einfluß der Kastration männlicher Individuen auf den allgemeinen Stoffwechsel ist nicht sichergestellt. Die vereinzelten einschlägigen Beobachtungen von A. Löwy und Richter einerseits, von Lüthje anderseits lauten widersprechend. Auch könnte eine mäßige Herabsetzung des Stoffumsatzes nach der Kastration in erster Linie sehr wohl durch eine Änderung des psychischen Verhaltens und durch ein sich daraus ergebendes ruhigeres Verhalten bedingt sein[1]. — A. Löwy[2] hat bei einem Kriegsverwundeten, der durch einen Schuß beide Hoden eingebüßt hatte, einen außerordentlich niedrigen Erhaltungsumsatz beobachtet, der durch Tabletten von Keimdrüsensubstanz gehoben wurde. Neuerdings hat Liebesny[3] im Wiener physiologischen Institute bei zahlreichen Fällen von Keimdrüsenunterfunktion einen niederen Grundumsatz bei relativ hohen Werten für die »spezifisch-dynamische Wirkung« (s. u. Vorl. 71) beobachtet.

Hypergenitalismus.

Als von der Natur angestellte Gegenversuche verdienen Beobachtungen über Hypergenitalismus unser besonderes Interesse. Ein von Knöpfelmacher beobachteter sechsjähriger Knabe besaß einen deutlichen Bartanflug, eine tiefe Stimme und pflaumengroße Hoden. Ein anderer von Secchi beobachteter Knabe von weniger als zehn Jahren besaß einen langen schwarzen Bart. Die Ursache dieser Anomalie war in offenkundiger Weise die mächtige Vergrößerung eines Hodens durch einen Tumor, nach operativer Entfernung desselben bildeten sich die Symptome der vorzeitigen Pubertät allmählich zurück und der Knabe nahm einen normalen, seinem Alter entsprechenden Habitus an[4].

Bei Fütterung von Ratten mit großen Mengen von Hodensubstanz verfällt ihr Keimepithel der Inaktivitätsatrophie. — Behandlung von männlichen Potenzstörungen und von Schizophrenie mit großen Dosen von Hodenpräparaten scheint immerhin ermutigende Resultate zu geben[5].

Wirkung orchitischer Extrakte.

Der Versuch, die differente Wirkung des inneren Sekretes männlicher Sexualdrüsen, welche dem Gesagten zufolge nicht wohl bezweifelt werden kann, therapeutisch zu verwerten, war allzu naheliegend, als daß er hätte unterlassen werden können. Die Sehnsucht nach einem Verjüngungsmittel (Sie alle kennen wohl Heines schönes Gedicht von der Insel Bimini), die so alt ist wie die Menschheit selbst, hat Brown-Séquards Mitteilungen über die merkwürdigen Allgemeinwirkungen der Injektion von Hodenextrakten gezeitigt. Er glaubte (1889) in Selbstversuchen nach Injektion von Hodensaft eine Zunahme seines Appetits sowie aller seiner animalen und geistigen Funktionen (— er war damals ein alter Herr von 72 Jahren —) festgestellt zu haben. Man hat dieselbe mit dem Spermin (s. u.), einer Base von nicht genau bekannter Natur, in Zusammenhang bringen wollen. Den kritiklosen Anpreisungen des »Sperminum Poehl« als physiologischen Katalysators der oxydativen Vorgänge im Organismus zur Hebung der Zeugungs- und Muskelkraft kann nicht der Wert objektiver wissenschaftlicher Beobachtungen zuerkannt werden und die mit demselben

---

1) **Literatur über den Stoffwechsel nach der Kastration:** A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. 1906, Bd. I, S. 415.

2) A. Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1916.

3) P. Liebesny, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 156.

4) **Literatur über Hypergenitalismus:** A. Biedl a. a. O., S. 340—341.

5) O. Kauders (Klinik Wagner-Jauregg, Wien) Wiener Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 25.

ausgeführten Wunderkuren gehören sicherlich größtenteils in das Gebiet der Suggestion Beachtung dagegen verdienen die in sorgfältigster Weise und unter möglichstem Ausschlusse der durch die Suggestion u. dgl verursachten Fehler ausgeführten Ergograph- und Hantelversuche von ZOTH[1] und PREGL[2] Dieselben führten zu dem Ergebnisse, daß Injektionen von Hodenextrakten zwar die Leistungsfähigkeit der Muskeln nicht unmittelbar steigern, daß aber deren dauernde Einverleibung die Muskeln befähigt, einen höheren Grad von Leistungsfähigkeit durch Übung zu erlangen, als dies sonst der Fall wäre[3]. ZOTH[4]) hat derartige Selbstversuche 30 Jahre lang, von seinem 30 bis zu seinem 60 Lebensjahre fortgesetzt und glaubt eine Verzögerung des Alterns und eine Hebung seiner Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten bemerkt zu haben.

Wirkung der Hodentransplantation beim Menschen.

Daß Hodenextirpation durch Hodeninplantation kompensiert werden könne, hat BERTHOLD bereits in den 40er Jahren gezeigt. Man hat daraus auch für die Therapie mancherlei Konsequenzen gezogen. So hat ein französischer Autor LEPINASSE (1913) bei einem Manne, der beide Hoden verloren hatte, Schnitte eines gesunden Hodens ins Scrotum und in die Bauchmuskulatur transplantiert und Wiederkehr der verloren gegangenen Sexualität beobachtet. Der Krieg hat dann weiteres Material geliefert So hat R. LICHTENSTERN in Wien einen Soldaten beobachtet, der infolge einer Schußverletzung beide Hoden eingebüßt hatte. 3 Monate später war jede Libido geschwunden; es war Ausfallen der Barthaare und feminine Gestaltung der Schamhaare und des Fettansatzes zu beobachten. Durch Implantation eines Hodens eines gesunden Mannes wurde Rückgang der Symptome erzielt. Derselbe Autor hat noch weiteres Material ähnlicher Art gesammelt. Die Transplantation wurde meist in der Art vorgenommen, daß je eine Hodenhälfte auf die skarifizierte Oberfläche des Musculus obliquus abdominis externus übertragen ward. In 7 Fällen von Verlust oder Atrophie des Hodens wurden meist sehr gute Erfolge erzielt, von denen einer schon mehr als 8 Jahre alt ist; ebenso in 7 Fällen von Eunuchoidismus. Dagegen sind Versuche, Homosexualität in dieser Art zu heilen, fehlgeschlagen.

Voronows Versuche.

Jüngster Zeit haben auch die Hodenüberpflanzungsversuche an Mensch und Tier des russischen, in Paris tätigen Arztes VORONOW[5]) viel Aufsehen, aber auch viel Widerspruch erregt· Eine Hypermaskulinierung bei Schafböcken durch Transplantation eines dritten Hodens erzeugt angeblich eine viel längere und reichlichere Wolle. (20 cm gegenüber 4—6 cm normal.) Gewicht,- Fleischmenge und Lebensdauer erscheint vergrößert. — Ein greiser Widder bekam den Hoden eines Zweijährigen eingesetzt, 3 Monate später erschien das Tier wie verwandelt Kein Zittern der Beine mehr, kein Harnfluß, erhöhte Freßlust, ein dichteres Fell und schließlich, als greifbares Produkt der gesteigerten Lebensenergie und der daraus resultierenden Johannistriebe: ein kräftiges Lamm. Sie wissen, daß die Frage, ob erworbene Eigenschaften durch Vererbung auf die Nachkommenschaft übergehen können, noch immer nicht definitiv erledigt erscheint.

---

[1]) O ZOTH, Pflügers Archiv 1896, Bd. 62, S 335; 1898, Bd. 69, S. 386.
[2]) F. PREGL, Pflügers Arch. 1896, Bd 62, S 379.
[3]) Ein neueres Patent (C WINTSCH, Chem Zentralbl. 1924, Bd II, S. 1010) kündigt die Herstellung eines angeblich haltbaren, zum inneren Gebrauche geeigneten Präparates aus Stierhoden an. Zerkleinerte Stierhoden werden mit physiol. NaCl extrahiert, die Extrakte mit defibriniertem Rinderblute gemischt und mit neutraler Guajakolsulfosäure gefällt Der Niederschlag wird abgetrennt, getrocknet und gepulvert.
[4]) O. ZOTH, Wiener Klin. Wochenschr 1925, Nr 39
[5]) VORONOW, Organüberflanzung. — Verl. Klinkhardt, Leipzig 1926.

Jedenfalls aber sind derartige Dinge nicht nur für die Physiologie sondern auch für die Tierzucht hochbedeutsam und es ist bezeichnend, daß das Generalgouvernement von Algier 3000 Schafe für Versuche in dieser Richtung zur Verfügung gestellt hat.

Offenbar können nun ähnliche Hypermaskulinierungseffekte, wie sie von LICHTENSTERN u. a. beim Menschen zweifellos erzielt worden sind, auch durch Transplantation der Testikeln höherer Affen erzielt werden. In erster Linie sind (die leider außerordentlich kostspieligen) Anthropoiden, Orangutang und Schimpanse, tauglich. Es hat sich aber glücklicherweise herausgestellt, daß anscheinend auch der Pavian, der in Abessinien und im Somalilande in großen Herden vorkommt, geeignet ist. So hat z. B. VORONOW bei einem Knaben mit eunuchoiden Merkmalen, mit Kastratenstimme und Fettsucht, der überhaupt keine Textikeln besaß, die Transplantation durchgeführt. Der Junge bekam einen normalen maskulinen Habitus und wurde zum Militär assentiert. Also anscheinend eine Dauerheilung. Wie viel von den »Verjüngungseffekten«, von den Heileffekten bei schmerzhaften, senilen Prostataerkrankungen und dgl. dauernd, wie viel vorübergehend und wie viel suggestiver Natur ist, wird das nächste Dezennium zweifellos lehren. Vorläufig sind diese Dinge noch allzu neu, um ein endgültiges Urteil zu gestatten.

Samenstrangunterbindung.

Ich möchte der Vollständigkeit halber die Versuche STEINACHS nicht ganz übergehen, durch Unterbindung des Samenstranges eine Stauung und vermehrte Resorption des »Hormons« der Sexualdrüse und eine günstige Beeinflußung des Gesamtorganismus zu erzielen. Daß die kindischen Erwartungen, welche das große Publikum und die Tagespresse an die »Steinachsche Verjüngungsoperation« geknüpft hatte, unmöglich in Erfüllung gehen konnten, bedarf keiner ernsthaften Erörterung. Auch ist es überhaupt keineswegs sicher, daß der zugrundeliegende Gedanke theoretisch berechtigt und daß die Leydigschen Zellen nach der Unterbindung des Samenstranges eine erhöhte innere Sekretionstätigkeit entfalten. Gibt es doch Autoren[2], welche die Leydigschen Zellen als ganz gewöhnliche Bindegewebszellen betrachten und ihre Rolle als »Verjüngungsdrüse« gänzlich leugnen. — Wird allerdings bei Hähnen der Samenstrang unterbunden, so kommt es zu einer Atrophie des Hodens, in dem nur die Leydigschen Zellen normal bleiben. Erst wenn die atrophischen Hoden extirpiert werden, bemerkt man ein plötzliches Aufhören des Krähens, der Kampflust und Sexualität und eine hochgradige Hypertrophie der Hypophyse[3]. Gaswechseluntersuchungen an frühzeitig gealterten Personen haben nach der »Steinachschen Operation«, eine nur unbedeutende (0—17%) und vorübergehende Steigerung des Gaswechsels ergeben[4].

LICHTENSTERN[5]) rühmt die Erfolge der Samenstrangunterbindung bei Altersveränderungen verschiedener Art, bei Senium praecox, Haarausfall, Abnahme des Körpergewichtes und der sexuellen Funktionen[5]. Auch der bekannte Chirurg E. PAYR[6]) hat die Operation bei gesunden aber früh gealterten Männern immerhin für zulässig erklärt. (Als Kontraindikationen bezeichnet er erhaltenes Samenbereitungsvermögen, Erregungs- und Depressionszustände, Prostatahypertrophie und Nachweis anderer Erkrankungen, die das frühzeitige Altern ausreichend erklären.) Von anderen

---

1) R. LICHTENSTERN, Wiener Klin. Wochenschr., Nov. 1915. — Münchener Med. Wochenschr. 1916, Nr. 19. — Die Überpflanzung der männl. Keimdrüse, J. Springer 1924.

2) SCHMALTZ, Berliner tierärztl. Wochenschr. 1920, Bd. 36.

3) A. C. MASSAGLIA (Chicago) Endocrinology 1920, Vol 4.

4) A. LOEWY und H. ZONDEK, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Bd. 47.

5) R. LICHTENSTERN, Berliner Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 42.

6) E. PAYR (Leipzig), Zentralbl. f. Chirurgie 1920, Bd. 47. — Vergl. auch: P. KAMMERER, Die Verjüngung und Verlangsamung des persönlichen Lebens. D. Verlagsanst. 1921. — W. HARMS, Zool. Anzeiger 1920, Bd. 51.

Seiten her ist die »Verjüngungsoperation« teils vielfach angefochten, teils auch befürwortet worden Die Frage scheint noch völlig ungeklärt.

Die experimentelle Grundlage aller dieser Dinge bilden Beobachtungen von STEINACH, der bei gealterten Rattenmännchen nach Unterbinden des Vas deferens ein Neuerwachen des Geschlechtstriebes und eine Wiederaufrichtung des Haarkleides wahrgenommen zu haben meinte. Auch eine Kraftprobe soll die neuerwachten Jugendkräfte illustrieren. Das neuverjüngte Männchen wußte durch einen Sprung von einem Klotze herab und durch Hinaufklettern auf einen anderen Block sich in den Besitz eines ersehnten Speckstückes zu setzen, während ein seniles Tier bald mit der durch sein Alter gebotenen Resignation zurücksank[1]).

Chemie der Samenbildung.

Die reifen Spermaköpfe bestehen zu ungefähr 95% aus nukleinsaurem Protamin; ein großer Teil des Restes entfällt auf eine eisenhaltige, eiweißartige Substanz. Die Schwänze sind neben ihrem Eiweißgehalte reich an Fett, Lecithin und Cholesterin. Unreife Spermatozoen, sowie auch die reifen Samenzellen mancher Tiere enthalten an Stelle der Protamine die basenärmeren Histone. Die Frage des Chemismus der Samenbildung deckt sich zum großen Teile mit der Frage der Entstehung der Protamine und Nukleinsäuren. Das Wichtigste über die neueren Fortschritte in der Aufklärung letzterer Fragen habe ich Ihnen bereits früher mitgeteilt (s o. Vorlesung 6 und 11).

Das klassische Material für derartige Untersuchungen ist der Lachs, dessen Hoden, während er im Hungerzustande aus dem Meere flußaufwärts wandert, gewaltig auf Kosten seiner Muskulatur wachsen. In weiser Zweckmäßigkeit hat die Natur dafur Sorge getragen, daß die Umbildung vorwiegend nur die Seitenrumpfmuskeln betrifft, die unentbehrliche Muskulatur des Herzens und der Flossen jedoch verschont. Dabei handelt es sich nicht etwa um einen Untergang der einzelnen Fibrillen, sondern um eine Verdünnung derselben, sowie um einen mit Fettinfiltration einhergehenden Schwund der interfibrillären Substanz. Gleichzeitig wird die Muskulatur hochgradig anämisch, während die enorm geschwellte Milz einen großen Teil der Blutmenge zurückhält und allmählich an den Hoden abgibt. Das Blut erscheint zu dieser Zeit sehr globulin- und lecithinreich Material zur wissenschaftlichen Verwertung dieses merkwürdigen Naturexperimentes findet sich u. a. in NOEL PATONS[2]) Arbeiten, der MIESCHERS am Rheinlachse begonnene Untersuchungen an den Lachsen schottischer Fischereistationen fortgesetzt hat.

Den Vorgang der Protaminbildung faßt KOSSEL so auf, daß das Eiweiß des Samenbildungsmaterials an Monoaminosäuren verarmt, während die basischen Komplexe zurückbleiben. Man wird sich kaum vorstellen dürfen, daß die Loslösung der Monoaminosäuren von den Histonen unmittelbar zu den Protaminen führt. Wäre dies der Fall, so müßte das Molekulargewicht nicht mehr als 1/2 bis 1/3 von jenem der Histone betragen. Angesichts des hohen Molekulargewichts der Protamine sei dies jedoch sehr unwahrscheinlich. Man wird vielmehr annehmen müssen, daß aus den Histonen zunächst Komplexe von relativ niedrigem Molekulargewicht herausgeschält werden; erst durch die Vereinigung einer Anzahl derartiger Komplexe untereinander sollen die Protamine entstehen[3]).

---

[1]) Vergl. auch: A. WEIL, Innere Sekretion, Springer 1921.

[2]) D. NOËL PATON, Report of investigations of the life-history of Salmon Fishery (Board of Scotland, Glasgow 1898).

[3]) **Literatur über Chemie der Spermatozoen:** R. BURIAN, Ergebn. d Physiol. 1904, Bd. 3, S 48—106; 1906, Bd. 5, S 768—846; vgl. auch A. KANITZ, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 2, I, S, 268—271; H. GERHARTZ, ibid. 1910, Bd. 3, I, S. 349—358.

Nach KOSSEL enthalten die meisten Protamine nur etwa ein Drittel ihres Baumateriales in Form von Monoaminosäuren. Doch gibt es auch Protamine (wie das Crenilabrin, Cyclopterin, Cyprinin) welche reicher an Monoaminosäuren sind und den Histonen naher stehen.

Sekrete der akzessorischen Geschlechtsdrüsen

Eine weitere die Biochemiker interessierende Frage aus der Physiologie der männlichen Sexualorgane ist die nach dem Einflusse des Sekretes der akzessorischen Geschlechtsdrüsen auf den Befruchtungsvorgang. Bekanntlich mengt sich der Samenflussigkeit während der Ejakulation das Sekret der Samenblasen, der Prostata und der Cowperschen Drüsen bei und die Anwesenheit desselben wird von vielen Physiologen als notwendige Vorbedingung für einen normalen Ablauf des Zeugungsaktes angesehen. So hat z. B. STEINACH[1] gezeigt, daß, wenn man bei Ratten die Samenblasen und die Prostatalappen entfernt, zwar das Begattungsvermögen nicht aufgehoben erscheint, die Zeugungsfähigkeit jedoch erloschen ist Bei manchen Tieren ist zum mindesten eine Seite der Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen offenkundig. So enthält, nach den Untersuchungen von CAMUS und GLEY, das Prostatasekret des Meerschweinchens und des Igels einen Stoff, welcher den Samenblaseninhalt schnell zur Gerinnung bringt: dabei ist anscheinend ein Ferment, die »Vesikulase«, tatig. Es entsteht so ein Pfropf, der das Abfließen des Samens aus der Scheide verhindert. Auch eine agglutinierende Wirkung des Prostatasekretes den Samenfaden gegenüber kann vielleicht von physiologischer Bedeutung sein. In vielen Fällen treffen aber derartige Erklärungen nicht zu. Es ist daher sicherlich bemerkenswert, daß durch die Beobachtungen mehrerer Autoren[2]) die Tatsache des Vorkommens von Stoffen im Prostatasafte anscheinend festgestellt worden ist, welche, wie FURBRINGER sich ausdruckt, »imstande sind, das in den Spermatozoen schlummernde Leben vermöge spezifischer vitaler Eigenschaften auszulösen und ihnen, sit venia verbo, das sichtbare Leben zu geben«. Dagegen ist die Entfernung der Prostata ohne jeden Einfluß auf die sekundären Geschlechtscharaktere und die innersekretorische Tätigkeit des Hodens[3]).

Die Samenflüssigkeit[4]) setzt sich zusammen aus den vom Hoden produzierten Bestandteilen, den Samenzellen und dem Samenwasser und den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Es stellt eine visköse und opaleszierende Flussigkeit von eigentümlichem Geruche dar. Die menschliche Samenflussigkeit enthält[5]) etwa 90 % Wasser und 10 % Trockensubstanz, davon 0,9 % Mineralbestandteile, 2 % Eiweiß und nur 0,2 % Ätherextrakt.

Die Samenflüssigkeit liefert die vielumstrittenen Sperminkristalle[6]) (Schreinersche Base), die bereits im 17. Jahrhunderte von LEEUWENHOEK beschrieben worden sind. Zur Darstellung derselben wurde Trocken-

1) E. STEINACH, Pflügers Arch 1894, Bd. 56, S 330
2) KÖLLIKER, Zeitschr. f. wiss. Zool. 1856, Bd. 7, S. 208. — FURBRINGER, Berliner klin. Wochenschr. 1886, S. 477. — E. STEINACH (l. c.). — WELCKER, Arch. f. [Anat. und] Physiol 1899, S 340.
3) R. LICHTENSTERN, Zeitschr f. Urologie 1916, Bd. 10.
4) **Literatur über die Chemie der Samenflüssigkeit und des Hodens.** H. GERHARTZ (Bonn), Oppenheimer Handb. 1925, Bd. 4, S 653—662.
5) B. SLOWTZOFF, Zeitschr f physiol. Chemie 1902, Bd. 35, S 358.
6) F. WREDE (Greifswald), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 138, S. 119. — O. ROSENHEIM u. Mitarb. (London), Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 1253, 1263.

sperma mit essigsäurehaltigem Wasser ausgekocht. Nach Fällung mit Bleiacetat wurde die Base aus dem entbleiten Filtrate mit Butylalkohol extrahiert und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Nach Zerlegung des Niederschlages mit Baryt konnte die Base als Phosphat gewonnen werden Die freie Base ist weder flüchtig, noch weist sie einen charakteristischen Geruch auf. Dagegen entsteht ein kräftiger Spermageruch, wenn man das Goldsalz erhitzt oder eine Lösung des Goldsalzes der Base mit Magnesiumpulver erhitzt. Offenbar ist der Spermageruch durch irgendein Derivat der Schreinerschen Base bedingt. Auf Grund von Analysen der Gold- und Platinsalze, sowie der Mikrobestimmung des Molekulargewichtes schreibt man gegenwärtig der Schreinerschen Base (im Gegensatz zu der alten Formel C_2H_5N) die Zusammensetzung $C_{10}H_{26}N_4$ zu. Es scheint, daß ähnliche Kristalle nicht nur aus Hoden, sondern auch aus anderen Organen (wie Pankreas und Milz), sowie aus Hefe gewonnen werden konnten Die physiologische Bedeutung derselben ist noch völlig dunkel. Manche Autoren meinen, es handle sich um Pentamethylendiamin (Kadaverin) $NH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.NH_2 = C_5H_{12}N_2$, dessen analytischer Zusammensetzung die Base jedenfalls sehr nahesteht. Durch Schütteln von Spermin in alkalischer Lösung mit feinverteiltem Kupfer sind (anscheinend zyklische) Basen $C_7H_{14}N_2$ und $C_7H_{12}N_2$ erhalten worden[1]).

Vitalität der Spermatozoen. Zweifellos können Spermatozoen innerhalb des weiblichen Genitales lange Zeit ihre Lebensfähigkeit bewahren, so z B. die Spermatozoen der Weinbergschnecke im Receptaculum seminis derselben Bei Fledermäusen erfolgt die Begattung im Herbst, die Befruchtung der Eier aber erst im Frühjahr, derart, daß die Spermatozoen den ganzen Winter über im Uterus lebendig bleiben, auch bei Hühnern sowie beim Menschen können die Samenzellen innerhalb des weiblichen Genitales offenbar wochenlang ihre Vitalität bewahren[2]). Andererseits wird vielfach angegeben, daß Samenzellen von frischem Vaginalsekrete schnell getötet werden, und zwar um so schneller, je saurer das Sekret ist In die Bauchhöhle eingebrachte Spermatozoën fallen schnell der Phagozytose zum Opfer.

Interessanterweise werden Froschspermatozoen durch längere Behandlung mit Sauerstoff abgetötet Bei Anaerobiose werden sie unbeweglich, gewinnen jedoch durch Zusatz eines Wasserstoffakzeptors (z. B. der leicht reduzierbaren Nitrogruppen des Nitrobenzols) ihre Beweglichkeit wieder[3])

Übrigens sind auch nicht alle Spermatozoen eines und desselben Individuums mit der gleichen Vitalität ausgestattet. Nach R. Stiglers[4]) Untersuchungen sind die Spermatozoen des Nebenhodens denjenigen des Hodens an Wärme-Widerstandsfähigkeit überlegen (wahrscheinlich darum, weil die Spermatozoen erst im Nebenhoden voll ausreifen). Die Spermatozoen des zweiten Ejakulates sollen eine geringe Widerstandsfähigkeit aufweisen.

Da über die Natur jenes Bestandteiles des Prostatasekretes, welches die vorerwähnte günstige Wirkung auf die Vitalität der Spermatozoen ausübt, nichts bekannt war, habe ich seinerzeit meinen Schüler Hirokawa[5]) mit der Aufgabe betraut, etwas darüber in Erfahrung zu bringen. Dieser stieß im Verlaufe seiner Untersuchung zunächst auf die überraschende Tatsache, daß einfache Verdünnung[6]) einer Emulsion

---

[1]) Wrede (Greifswald), Zeitschr. f. physiol Chemie 1926, Bd. 153, S. 291.

[2]) Untersuchungen von Lang, Beneke, Barfurth, Dürsen, Hoehne u. a. vgl. E Godlewski Handb. d. vgl Physiologie 1910/14, Bd. 3, 2. Hälfte, S. 592, 716ff.

[3]) W. Lipschitz und G Hertwig. Pflügers Arch. 1921, Bd. 191.

[4]) R. Stigler (Wien), Pflügers Arch. 1918, Bd 171.

[5]) W. Hirokawa (Physiol. Inst Univ. Wien), Biochem. Z. 1908, Bd 19, S. 291. — J. Iwanow, Arch f. Veterinärwiss. 1910, Bd. 1, S. 42 (russisch), zit. n. Zentralbl. f. d. ges Biol Bd 11, Nr. 2301.

[6]) Nach Untersuchungen von De Meyer in Brüssel sind hypertonische Lösungen für Spermatozoen sehr schädlich; ein hypotonisches Milieu dagegen läßt die Samenzellen intakt und erhöht ihre Beweglichkeit.

von Rattensperma mit physiologischer Kochsalzlösung die Lebensdauer der Samenfäden sehr erheblich herabsetzt. Dieses Medium ist also für die Samenfäden nichts weniger als »physiologisch«, vielmehr in hohem Grade different. Diese deletäre Wirkung konnte durch Zusatz einer minimalen Alkalimenge behoben werden, war also offenbar durch eine Verschiebung der Alkaleszenzverhältnisse des Mediums infolge der Verdünnung bedingt. Dieses auffallende Verhalten hat uns nun dazu geführt, den Einfluß von Ionenwirkungen auf die Spermatozoenbewegungen eingehender zu studieren. Ich hatte dabei erwartet, die von JAQUES LOEB beim Studium der Rhythmik muskulärer Organe beobachteten Gesetzmäßigkeiten anzutreffen, gerade das Gegenteil davon war aber in Wirklichkeit der Fall. Umgekehrt wie bei den Muskeln ist eine reine Kaliumchloridlösung etwa ebensogut befähigt, die Bewegungen der Samenfäden zu unterhalten, wie eine Natriumchloridlösung. Dagegen erscheint das für Muskeln ganz indifferente Lithiumchlorid exzessiv giftig, und zwar weit giftiger als das für Muskeln so deletäre Bariumchlorid. Nach Untersuchungen aus ABDERHALDENS Laboratorium kann die Vitalität der Spermatozoen bei allen untersuchten Spermatozoenarten durch Magnesiumchlorid wesentlich erhöht werden[1]. Diese Beobachtungen sind mir erst einigermaßen verständlich geworden, seitdem ich aus LILLIES[2] und HÖBERS[3] Untersuchungen erfahren hatte, daß für die Flimmerbewegungen ähnliche Verhältnisse gelten. Die Rhythmik dieser letzteren und diejenige der Muskelbewegungen sind offenbar ihrem innersten Wesen nach grundverschiedene Dinge und die Motilität der Samenfäden dürfte eine besondere Form von Flimmerbewegung sein. Überdies sind die physikalischen und chemischen Faktoren, welche dieselbe günstig oder ungünstig beeinflussen, nur recht unvollkommen bekannt.

HIROKAWA vermochte nun weiterhin die Beobachtungen von STEINACH und WELCKER, betreffend den günstigen Einfluß des Prostatasekretes auf die Vitalität der Samenfäden, durchaus zu bestätigen. Einen ebenso günstigen Effekt auf die Lebensfähigkeit der Rattenspermatozoen wie das Prostatasekret der Ratte ergab auch menschliche Samenflüssigkeit. Die Lebensdauer der Samenfäden konnte durch dieselbe (nach entsprechender Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung) auf mehr als das Zehnfache verlängert werden. Bei näherem Zusehen ergab sich jedoch, daß Blutserum die gleiche Wirkung ausübte, welche also keineswegs als eine besondere Eigentümlichkeit sexualer Sekrete gedeutet werden darf. Dieselbe findet in der natürlichen Alkaleszenz der letzteren eine ausreichende Erklärung, und man hat vorderhand gar keinen Grund, die geheimnisvolle Wirksamkeit eines spezifischen Sekretbestandteiles anzunehmen, der befähigt wäre, das »schlummernde Leben« der Samenfäden zu erwecken.

Weitere japanische Untersuchungen[4] an Pferdespermatozoen haben dann die Tatsache bestätigt, daß die alkalische Reaktion für die Vitalität der Spermatozoen im allgemeinen günstiger ist, als die saure. — Einwertige Ionen setzen die Lebensdauer der Spermatozoen in höherem Grade herab, als zweiwertige; es hat sich dabei die Reihenfolge Li>K>Na>Ba>Ca>Mg>Sr ergeben. Zweiwertige Ionen üben eine entgiftende Wirkung auf einwertige aus. Spermatozoen lebten in einem Gemenge von $NaCl + CaCl_2$ oder von $KCl + CaCl_2$ länger als in den einfachen isosmotischen Lösungen. — Das günstigste Milieu für Pferdespermatozoen scheint jedoch eine 6%ige Dextroselösung zu sein, ihre lebhaftesten Bewegungen sollen darin 10mal länger dauern, als im natürlichen Sperma.

Künstliche Befruchtung.

In engem Zusammenhange mit der Vitalität der Spermatozoen extra Corpus steht die wichtige Frage der künstlichen Befruchtung bei Menschen und Säugetieren. Schon im Jahre 1780 hat SPALLANZANI künstliche Befruchtungsversuche an Hunden ausgeführt. Später haben sich

[1] E. GELLHORN (Halle), Pflügers Arch. 1920, Bd. 185.
[2] R. S. LILLIE, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Vol. 10, p. 419.
[3] R. HÖBER, Biochem. Z. 1909, Bd. 17, S. 518.
[4] I. YAMANE, Journ. of the College of Agriculture, Hokkaido Imp. University IX. Sapporo 1921.

zahlreiche Autoren in dieser Richtung gemüht. Neuere systematische Versuche rühren insbesondere von IWANOW her.

Neuerdings sind an der Münchener Frauenklinik[1]) beachtenswerte Versuche mit Spermatozoen ausgeführt worden, die dem Ductus deferens frisch geschlachteter Stiere entnommen waren. Die Alkaleszenzverhältnisse scheinen für die Vitalität doch nicht in erster Linie bedeutsam zu sein[2]). Serumzusatz wirkte lebensverlängernd. In Serum-Ringermischungen und bei Zusatz von Glukose 5% konnte das Leben von Spermatozoen bis 100 Stunden verlängert werden Durch Zuckerzusatz allzusehr gesteigerte Lebhaftigkeit der Bewegungen scheint allerdings, was ja begreiflich ist, auf Kosten der Lebensdauer zu gehen[3]).

Die Frage der Möglichkeiten einer künstlichen Befruchtung wird durch ein anderes Problem erheblich kompliziert. nämlich durch dasjenige der Samenfädenagglutination Wenn man lebende Spermatozoen unter dem Mikroskop beobachtet, so bemerkt man alsbald, wie stellenweise Haufen derselben mit den Schwänzen aneinanderkleben und dichte Konvolute bilden. Daß derartige Haufen für die Befruchtung untauglich werden, liegt auf der Hand. — Neue Beobachtungen[4]) haben gelehrt, daß z B Froschspermien schon durch Kohlensäure agglutiniert werden. Anionen erscheinen wenig wirksam. Kationen wirken jedoch in anderer Reihenfolge als auf die Lebensdauer Li > Ca > Mg > Na > K > NH_4).

---

[1]) M MATTENLEITNER (Frauenkl Döderlein, München), Münchener med. Wochenschr. 1925, S. 976

[2]) Indikatorenversuche haben ergeben, daß HIROKAWA etwa bei p_h 7 gearbeitet hat, also bei eigentlich neutraler Reaktion

[3]) Vgl auch A B CODY, Journ of Urology 1925, Vol 13, p. 175.

[4]) B E. KALWARYSKI (Labor v. PARNAS und SZYMONOWICZ), Biochem. Zeitschr 1926, Bd. 169, S. 355.

XXXI. Vorlesung.

Das Ei, seine Befruchtung und Entwicklung.

Chemische Zusammensetzung der Eier.

Wenn wir nun daran gehen, die Chemie des Eies[1]) zu besprechen, können wir uns nicht dem Eindruck verschließen, daß die Biochemiker im Gegensatze zu den Morphologen, der vergleichenden Physiologie keineswegs jenes Interesse, auf das sie von rechtswegen Anspruch erheben dürfte, entgegengebracht haben. Wo wäre heute z. B. die Embryologie, wenn man das Hühnerei als alleinige Quelle der Weisheit hätte gelten lassen? Die gewöhnliche Ausrede, daß die vergleichende Biochemie mit unvergleichlich größeren Schwierigkeiten der Materialbeschaffung zu kämpfen habe, als die morphologischen Fächer, entschuldigt viele, aber durchaus nicht alle Versäumnisse auf diesem Gebiete. Sind doch beispielsweise nicht einmal die leicht zugänglichen Seeigeleier ausreichend untersucht. Ich erinnere mich, irgendwo gelesen zu haben, daß die Eier der Wanderheuschrecke in Algier über behördliche Anordnung tonnenweise gesammelt werden. Davon, daß jemand daran gedacht hätte, dieses herrliche Material chemisch zu durchforschen, habe ich niemals etwas gehört.

Wie bekannt, zerfallen die Eier in Eiweiß und Dotter. Wir wenden unsere Aufmerksamkeit zunächst dem letzteren zu.

Eidotter.

Der Dotter der Vogeleier ist eine gelb gefärbte, dickflüssige, beim Kochen gerinnende Emulsion. Ein Hühnerei wiegt im Mittel[2]) 53 g und besteht aus 6 g Schale, 31 g Eiereiweiß und 16 g Dotter. Der Dotter besteht etwa je zur Hälfte aus Wasser und Trockensubstanz, die letztere enthält eine gewaltige Menge, etwa 5 g Fette und nur $2^1/_2$ g Eiweiß. Der Gehalt an stickstofffreien Extraktstoffen (Zucker u. dgl.) ist nur sehr gering, etwa 0,05 %.

Was nun das Dottereiweiß, das Vitellin betrifft, kann dasselbe in der Art gewonnen werden, daß man den Dotter mit Äther ausschüttelt, den Rückstand in 10 %iger Kochsalzlösung löst und die Lösung durch Wasserzusatz fällt. Das Ovovitellin enthält etwa 1 % Phosphor; durch Pepsinverdauung wird daraus ein Nuklein mit 2—4 % Phosphor erhalten. Die Lezithine, die im Dotter sehr reichlich enthalten sind, haften durch physikalisch-chemische Bindung den Vitellinen fest an und es bedarf einer Behandlung mit siedendem Alkohol, um sie loszureißen. Die »Lezithalbumine« gehören aber ebenso der Vergangenheit an, wie das eisenhaltige »Hämatogen« Bunges. Der Eisengehalt des Dotters verrät sich übrigens

---

[1]) **Literatur über die Chemie der Eier:** J. Paechtner, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 680—713. — F. Samuely und E. Strauss, Die Eiweißkörper des Vogeleies. Abderhaldens Handb. d. Arbeitsmethoden I, Teil 8, S. 495—503.

[2]) Nach Tabellen in I. König, Chemie der Nahrungs- und Genußmittel, 4. Aufl., Bd. 2, S. 571.

in gekochten Eiern häufig durch eine grünliche Schicht von Schwefeleisen an der äußeren Grenze des Dotters. Bei manchen Fischen finden sich die Vitelline in Form kristallinischer »Dotterplättchen« im Dotter.

Im Dotterfette finden sich neben gewöhnlichen Fetten reichlich Lezithine, daneben sicherlich auch Phosphatide[1]) vom Kephalintypus und wahrscheinlich auch von anderen Typen, z. B. das »Neottin« von S. Fränkel (mit der Relation $N_3 : P_1$) und ein anderes Phosphatid angeblich mit der Relation $N_2 : P_1$; doch sind alle die Dinge noch gänzlich ungeklärt.

Lipochrome. Wir wenden unsere Aufmerksamkeit nunmehr dem gelben Dotterfarbstoffe zu, insofern mir derselbe die erwünschte Gelegenheit bietet, Sie mit einer großen und wichtigen Kategorie gelber und roter Farbstoffe, der »Luteïne« oder »Lipochrome« bekannt zu machen, die sich bei Wirbeltieren und Wirbellosen in weitester Verbreitung finden. Die Farbenpracht der Korallenbänke südlicher Meere, die selbst manchen trockenen Fachgelehrten, dessen Seele längst verstaubt und eingeschrumpft war, bei ihrem Anblicke zu Ausbrüchen von heller Begeisterung entflammt hat, der bunte Farbenglanz vieler Spongien, Seerosen und Seesterne, die rote Färbung gekochter Krebse und der Feuerwanzen gehört beispielsweise hierher; ebenso auch das rote oder gelbe Kolorit der Goldfische, der Feuersalamander, der Schnäbel und Läufe vieler Vögel und der Farbenschmuck des Gimpels und Flamingos. Eine weit weniger aufdringliche Stellung nehmen die Lipochrome bei den Säugetieren ein, wo sie sich auf die gelben Farbstoffe des Fettgewebes (daher der Name!), des Blutserums, des Milchfettes sowie des Corpus luteum beschränken.

In chemischer Hinsicht sind die Lipochrome anderen Farbstoffen des Tierreiches gegenüber dadurch ausgezeichnet, daß sie stickstofffrei und in Äther, Chloroform u. dgl. leicht löslich sind. Sie geben blaue und grüne Farbenreaktionen mit konzentrierter Schwefel- und Salpetersäure und zeigen 2 bis 3 Bänder im blauen und violetten Teile des Spektrums. Zum Unterschiede von den Gallenfarbstoffen werden die Lipochrome ihrer Chloroformlösung durch Schütteln mit Natronlauge nicht entzogen, da sie keinen saueren Charakter tragen. Sie sind sehr lichtempfindlich.

Maly hat seinerzeit den Farbstoff der Eier der Seespinne (Maja Sqinado) untersucht. Jedes Weibchen trägt am Abdomen eine Handvoll schöner roter Eier. Daraus wurde der rote Farbstoff (Vitellorubin) gewonnen. Er erwies sich so lichtempfindlich, daß, wenn man ein Papier mit einer Chloroformlösung desselben tränkte und sodann mit ausgeschnittenen Figuren bedeckte, man photographische Bilder erhielt.

Das Verdienst, das Rätsel der chemischen Natur der Lipochrome gelöst oder doch mindestens seiner Lösung nahe gebracht zu haben, gebührt dem hervorragenden Chemiker R. Willstätter. Derselbe vermochte bei seinen in Zürich gemeinsam mit Escher ausgeführten Untersuchungen[2]) zu zeigen, daß das Lutein aus dem Corpus luteum ein Kohlenwasserstoff von der Zusammensetzung $C_{40}H_{56}$ sei, der durchaus dem im Pflanzenreiche so außerordentlich verbreiteten Karotin entspricht. Die Verarbeitung von 6000 Hühnereiern dagegen hat ergeben, daß das Lutein aus Hühnereidotter, welches aus Methylalkohol in Prismen und rhomboedrischen Blättchen erhalten worden ist, in seiner Formel $C_{40}H_{56}O_2$ mit dem pflanzlichen Xanthophyll übereinstimmt.

---

[1]) Untersuchungen von Thierfelder, Fränkel, Levene, Barbieri, Trier u. a.

[2]) R. Willstätter und Escher, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 76, S. 214 und 1913, Bd. 83, S. 198.

Weitere Versuche[1]) an Kühen und an Hühnern sprechen durchaus dafür, daß die gelben Farbstoffe des Blutserums, des Fettgewebes, der Butter, des Corpus luteum und des Eidotters tatsächlich dem Karotin und Xantophyll der Pflanzennahrung entstammen. So gibt z. B. lipochromfreies Futter, Kühen verabreicht, farblose Butter, frisches, grünes Gras dagegen schöne gelbe Butter[2]).

Wir wenden uns nunmehr dem Eierklar zu. Das Eiereiweiß kann durch Halbsättigung mit Ammonsulfat in die beiden Hauptfraktionen des Ovoglobulins und Ovalbumins gesondert werden. Indem FRANZ HOFMEISTER das mit Ammonsulfat halbgesättigte Globulinfiltrat einer langsamen Eindunstung überließ, gelang es ihm, das Ovalbumin in Form von schönen mikroskopischen, quellbaren Kristallen zu erhalten. Auf die große chemische und naturphilosophische Bedeutung dieser Entdeckung habe ich bereits bei früherer Gelegenheit hingewiesen (Vorl. 1). Es gelingt niemals, die Gesamtmenge des Albumins in die Kristallform überzuführen. Man hat daher zwischen dem kristallisierenden »Ovalbumin« und dem nicht kristallisierenden »Konalbumin« unterscheiden wollen[3]).

Eiweiß

Das Ovalbumin ist anderen Proteinen gegenüber durch seinen Reichtum an daraus auf hydrolytischem Wege abspaltbarem Glukosamin ausgezeichnet. LANGSTEIN hat etwa 10% davon enthalten. Auf die Frage, ob dieses Glukosamin dem Proteinmoleküle wirklich angehöre, oder ob es ihm nur physikalisch-chemisch anhafte, kann hier nicht eingegangen werden.

Das Eierklar enthält aber außerdem in nicht unbeträchtlichen Mengen (etwa einem Zehntel der Trockensubstanz ausmachend) eine echte Mukoidsubstanz, das **Ovomukoïd**[4]). Dasselbe wird erhalten, wenn man das verdunnte Eierklar durch Aufkochen unter Zusatz von Essigsäure von allen hitzegerinnbaren Bestandteilen befreit und das Filtrat mit Alkohol fällt. Diese Mukoidsubstanz besteht zu etwa einem Drittel aus hydrolytisch abspaltbarem Glukosamin. Ihrem Kohlehydratcharakter entsprechend ist sie nicht durch Metallsalze im allgemeinen, wohl aber durch Bleiessig bei Ammoniakzusatz fällbar.

In diesem Zusammenhange sei auch des Pseudomuzins gedacht, des Hauptbestandteiles des Inhaltes der Ovarialzysten[5]), welche bekanntlich zuweilen eine so gewaltige Größe erreichen, daß bei der Operation oft viele Liter des teils an eine Leimgallerte erinnernden, teils mehr flüssigen, aber immer schleimig-fadenziehenden Inhaltes entleert werden. Auf die vagen Unterscheidungen dieser Inhaltsstoffe die als »Pseudomuzin, Paramuzin, Paralbumin, Metalbumin« usw. bezeichnet werden, lasse ich mich nicht ein. Es handelt sich um Eiweißstoffe die nicht durch Hitze koagulabel sind, von Alkohol (nicht aber von Essigsäure) gefällt werden, meist ihre Löslichkeit selbst bei langdauerndem Aufbewahren unter Alkohol behalten. Bei der Hydrolyse liefern sie erhebliche Mengen (nach NEUBERG und HEYMANN bis 30%) Glukosamin. — Zum Unterschiede von den echten Ovarialzysten wird im meist wasserhellen und dünnen Inhalte der oft sehr umfangreichen Parovarialzysten (Zysten der Ligamenta lata) typisches Pseudomuzin vermißt.

Pseudomuzin.

---

[1]) S. PALMER, Journ. of biol. Chem. Vol. 23, p. 261.

[2]) Beim Auskochen von Rindergallensteinen mit Äther wurde bemerkt, daß sich aus dem Äther ein kristallinischer Niederschlag abschied, der nach Umkristallisieren sich aus prachtvoll metallisch flimmernden Kristallen von Karotin bestehend erwies, offenbar der Nahrung der Tiere entstammend (H. FISCHER und H. RÖSE, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1913, Bd. 88, S. 321). — Dagegen soll das Laktochrom, d. i. das gelbe Pigment der Molke dem Urochrom (s. u. Vorl. 49) nahe verwandt sein.

[3]) Vgl. die Arbeiten von LANGSTEIN, HOPKINS und PINKUS, OSBORNE und CAMPBELL u. a.

[4]) Studiert von NEUMEISTER, SALKOWSKI, LANGSTEIN, C. MÖRNER, ZANETTI, SEEMANN.

[5]) **Literatur über Pseudomuzin:** O. KESTNER, Chemie der Eiweißk., 4. Aufl. 1925, S. 401—403. — O. HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiol. Chemie, 11. Aufl. 1926, S. 493—495.

Eihüllen. Was die Eihüllen betrifft, besteht z. B. die zarte die Kalkschale innen auskleidende Schalenhaut der Hühnereier aus einer schwefelreichen keratinartigen Substanz. Den gleichen chemischen Charakter tragen die mehr oder weniger pergamentartigen Eihüllen der Reptilieneier oder der zierlichen Haifischeier. Auch für die Insekteneier scheint das gleiche zu gelten. Zum mindesten bestehen die Eihüllen der Seidenspinner nicht, wie behauptet worden ist, aus Chitin, vielmehr aus einer Substanz, die mit Rücksicht auf ihre Zusammensetzung, ihren hohen Schwefelgehalt (etwa 4%) und ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber verdauenden Fermenten dem Baumateriale der Schalenhaut des Hühnereies an die Seite gestellt und etwa den Hornsubstanzen zugezählt werden kann[1].

Eine andere Kategorie von Eihüllen dagegen trägt den Charakter von Glykoproteiden. Die muzinartige Hüllsubstanz der Froscheier (Froschlaich), ein Produkt der sogenannten Eiweißdrüse, liefert bei der Hydrolyse anscheinend nicht gewöhnliches Glukosamin, vielmehr Galaktosamin oder, wie andere behaupten, Galaktose[2].

Ein hübsches Untersuchungsobjekt bilden die Eihüllen der Zephalopoden. Diese besitzen große an der Bauchseite in der Nähe der Geschlechtsdrüsen ausmündende Drüsen (Nidamentaldrüsen), deren erhärtendes Sekret die Eihüllen bildet. Während bei manchen Zephalopodenarten, so beim Kalmar (Loligo), die kleinen Eier in großer Zahl in einer gallartigen, zylindrischen Hülle eingeschlossen liegen, wird bei den Tintenfischen (Sepien) jedes einzelne Ei von einer gesonderten Hülle umgeben. Die Sepieneier sind relativ groß und in ihrem Aussehen Sagokörnern ähnlich. Jedes Ei steckt in einer derben Hülle. Die Eier werden in großer Zahl durch die Stiele der Eihüllen zu »Seetrauben« vereinigt und an unterseeische Gegenstände angeheftet. Ich habe seinerzeit in Neapel diese Gebilde untersucht und gefunden, daß sie zu etwa einem Drittel aus einer Zuckerart (Galaktosamin?) bestehen.

Chemisches über den Befruchtungsvorgang und die Embryogenese.

Chemotaxis. Versuchen wir nunmehr, uns darüber klar zu werden, welchen Anteil die neuere biochemische Forschung bisher an der Aufklärung des Befruchtungsproblemes genommen hat.

Nachdem vor einigen Dezennien die Entdeckung der Chemotaxis eine neue Welt von Reaktionen von geradezu unbegreiflicher Feinheit erschlossen hatte, erwuchs die Hoffnung, daß es der Chemie vergönnt sein könnte, die treibenden und richtenden Kräfte, welche die Spermatozoen zu dem Ei hin und in dasselbe hineinleiten, zu ergründen. Diese Hoffnung schien um so berechtigter, als der große Botaniker Pfeffer für eine Art pflanzlicher Organismen, die Spermatozoen von Farnen, gezeigt hatte, daß dieselben durch chemotaktische Anziehung ihren Weg zu den Eizellen finden. »Das Spermatozoon sucht die Eizelle auf und wird auf den richtigen Weg geführt«, schrieb Verworn in seiner gedankenreichen »Allgemeinen Physiologie« »fast überall in der lebendigen Welt durch die chemotaktische Wirkung, welche die Stoffwechselprodukte der Eizelle auf die freibeweg-

[1] Vgl. O. v. Fürth, Vergl. Physiol. Jena 1903, S. 388, 464, 596.

[2] Untersuchungen von F. N. Schulz und Ditthorn, sowie von A. v. Ekenstein und Blanksma.

lichen Spermatozoen ausüben. Daß unter den unzähligen Scharen von Spermatozoen der verschiedensten Tiere, welche an manchen Stellen das Meer bevölkern, jede Art die richtige zu ihr gehörige Eizelle findet, eine Tatsache, die sonst überaus wunderbar erscheinen mußte, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine unmittelbare Folge der Chemotaxis und erklärt sich sehr einfach dadurch, daß jede Spermatozoenart chemotaktisch ist nach den spezifischen Stoffen, welche die Eizelle der betreffenden Art charakterisieren.« — Nun ist eine so allgemeine Fassung dieser Lehre freilich nicht experimentell begründet und verschiedene Stichproben, die angestellt worden sind, waren derselben nicht günstig[1]). Doch scheint es mir, daß solche erst in weit größerer Zahl angestellt werden mußten, ehe man über die Bedeutung der Chemotaxis für den Befruchtungsvorgang zu einem abschließenden Urteile gelangen könnte. Dabei braucht es sich nicht gerade nur um anlockende Wirkungen zu handeln, welche die Eier auf Spermatozoen ausüben. Wie LOEW[2]) im Laboratorium SIGMUND EXNERS gezeigt hatte, schien nämlich die Uterusschleimhaut der Ratte posititiv chemotaktisch auf Rattenspermatozoen zu wirken. Wird ein Stückchen Uterusschleimhaut einerseits, ein anderes Gewebsstückchen desselben Individuums andererseits auf einen Objektträger gebracht und ein Tropfen Samenflüssigkeit hinzugefügt, so schwimmen die Spermatozoen gegen die Uterusschleimhaut heran und bohren sich mit ihren Kopfen in dieselbe ein. Ähnliches wurde für die Uterusschleimhaut des Kaninchens und des Hundes und auch fur die Tubenschleimhaut des letzteren beobachtet. Verschiedenheiten der Alkaleszenz sind dabei offenbar nicht das treibende Moment; es hat vielmehr den Anschein, als ob chemotaktische Kräfte beim Einwandern der Spermatozoen in den weiblichen Genitalapparat in der Richtung gegen das Ovarium hin wesentlich beteiligt wären. Doch bedarf es auch auf diesem Gebiete dringend einer Verbreiterung der vorliegenden Untersuchungen Ich bin auf Grund neuer Beobachtungen aus meinem Laboratorium in dieser Hinsicht sehr skeptisch geworden[3]) — namentlich seitdem ich mich mit eigenen Augen überzeugt habe, daß unter Umständen ein Stanniolpapierstreifchen genau dieselben Kunststücke aufzuführen vermag, wie die Uterusschleimhaut (»Thigmotaxis«).

Spezifität der Befruchtung.

Die schonen Arbeiten v. DUNGERNS[4]) haben nun aber gelehrt, daß die Natur auch noch uber ganz andere Kategorien von Mitteln verfugt, um die Spezifität der Befruchtung zu wahren Allem Anscheine nach können die Eier Stoffe enthalten, welche das Eindringen von arteigenen Spermafäden durch Erregungshemmung (und daraus resultierende Senkrechtstellung derselben in bezug auf die Oberfläche) fördern, das Eindringen von artfremdem Sperma dagegen durch Toxine, Agglutinine sowie durch erregende Reize, welche die Samenfäden in tangentialer

[1]) So konnte R BULLER (Quart. Journ. of Microsc. Science 1902, Vol 46) nicht nachweisen, daß Echinodermen-Eier an Wasser irgendwelche Substanzen abgeben, welche chemotaktisch auf die betreffenden Spermatozoen einwirken. Dagegen fand J. DE MEYER (Brüssel), daß konzentrierte Extrakte aus Echinuseiern allerdings Echinus-Spermien agglutinieren bezw. töten. Sehr verdünnte Extrakte dagegen erhöhen die Beweglichkeit der Spermien und ziehen sie chemotaktisch an (Versuche mit Kapillarröhrchen). Die älteren Versuche von J MASSART (Bull. Acad. de Belgique 1889 (3), T. 18) an zerquetschten Froscheiern und Froschspermien waren negativ ausgefallen.

[2]) O. LOEW, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1903, Bd. 111 III, S. 118.

[3]) Noch unveröffentlichte Versuche von SUSUMU USAMI.

[4]) E. v. DUNGERN, Zentralbl. f. Physiol. 1901, Bd. 15, S. 1 und Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 34.

hervorgerufen Von MEAD war bemerkt worden, daß das Ei des marinen Ringelwurmes Chaetopterus auch ohne Samenzusatz zur Ausstoßung der Polkörperchen veranlaßt werden kann, wenn man dem Seewasser etwas Kaliumchlorid zusetzt Ferner hatte MORGAN gesehen, daß unbefruchtete Seeigeleier, die einige Zeit im Seewasser verweilt hatten, dessen Salzkonzentration gesteigert worden war, sich, sobald man sie in normales Seewasser zurückbrachte, zu teilen begannen Alle diese merkwürdigen Wahrnehmungen hatten wenig Beachtung gefunden Als aber LOEB durch einen passenden Zusatz von Magnesiumchlorid zum Seewasser eine Segmentation des unbefruchteten Seeigeleies auszulösen und die Entwickelung bis zum Pluteusstadium zu leiten vermochte, wurde das Interesse der wissenschaftlichen und der Laienwelt, wie manchen von Ihnen gewiß noch sehr wohl erinnerlich ist, in einer Weise entfesselt, wie dies schwerlich durch die Mitteilung einer physiologischen Tatsache jemals zuvor geschehen ist Die von keinem Sachkundigen (und von LOEB selbst am allerwenigsten) geteilte Hoffnung, daß es gelungen sei, das Mysterium der Zeugung in das Reagensglas zu bannen, konnte selbstverständlich nicht in Erfüllung gehen Dagegen ist und bleibt es JACQUES LOEB unvergängliches Verdienst, der physikalisch-chemischen Behandlung einer Reihe wichtiger biologischer Probleme neue Bahnen eröffnet zu haben.

Ich will immerhin, an der Hand von LOEBS Monographien, den Versuch wagen, Ihnen in aller Kurze einige der wichtigsten Resultate von allgemein-biochemischem Interesse zu skizzieren, wie sie sich aus LOEBS eigenen Arbeiten, sowie aus denjenigen von O und R HERTWIG, MORGAN, HERBST, YVES-DELAGES, BATAILLON, MATHEWS und sehr vielen anderen auf diesem Gebiete ergeben haben.

Es stellte sich bald heraus, daß, wenn die Entwicklung unbefruchteter Seeigeleier durch hypertonische Magnesiumchloridlösungen in Gang gebracht wird, es sich dabei keineswegs um eine spezifische Ionenwirkung handelt. Jede beliebige, an sich nicht zu giftige Losung, deren osmotischer Druck um etwa 50% hoher liegt als derjenige des Seewassers, kann unter geeigneten Versuchsbedingungen Parthenogenese auslösen; auch braucht es sich nicht gerade um Elektrolyte zu handeln, so ist z B. auch Zuckerlösung wirksam Die entwicklungserregende Wirkung einer hypertonischen Lösung kann aber auch durch längeres Verweilen in sauerstofffreiem Seewasser, ferner in solchem, das kleine Mengen von Zyankalium, Chloralhydrat, von Säure oder Alkali enthält, ausgelöst werden »Man gewinnt den Eindruck,« sagt LOEB, »daß Säuren und Alkalien ganz allgemein die Entwicklung unbefruchteter Eier anzuregen imstande sind Die Behandlung der Eier mit hypertonischer Lösung ist, wie es scheint, nur ein Eingriff von sekundärer Bedeutung, der dazu dient, die Oxydationsvorgänge in die richtigen Bahnen zu leiten « Über diese letzteren wissen wir nun allerdings nicht sehr viel Auffallend sind immerhin die Befunde von WARBURG, sowie von MEYERHOF, die in Neapel festgestellt haben, daß das befruchtete oder unbefruchtete Seeigelei in einer hypertonischen Lösung oder einer reinen Kochsalzlösung unvergleichlich mehr Sauerstoff verbrauchen kann als im Seewasser und daß auch OH-Ionen sowie Spuren von Kupfer, Silber oder Gold die Atmung der Eier um viele hundert Prozent steigern Auch eine Temperaturerhöhung kann die Parthenogenese einleiten usw. Sie sehen also, es kann dies durch vorsichtige Eingriffe der allerverschiedensten Art geschehen, und es liegt wirklich nahe, den Ablauf des Entwickelungsvorganges im Ei mit dem Ablaufen eines Spielwerkes zu vergleichen, das seine Melodie stets in gleicher Weise zutage fördert, wie immer auch der Eingriff beschaffen ist, durch den der Hebel umgelegt und die aufgezogene Spiralfeder freigegeben wird.

Befruchtungsmembran. In einem wesentlichen Punkte jedoch schien der parthenogenetische Entwicklungsvorgang von dem natürlichen verschieden zu sein in dem Vorgange der Membranbildung. Sobald ein Spermatozoon in das Seeigelei eindringt, bildet dasselbe bekanntlich eine »Befruchtungsmembran«, — anscheinend als Folge eines Verflüssigungsvorganges im Ei, durch den eine Oberflächenlamelle abgehoben wird. Bei der durch hypertonische Lösungen eingeleiteten Parthenogenese blieb nun diese

Membranbildung aus. Loeb hat jedoch später eine Methode gefunden, um auch bei dem parthenogenetischen Entwicklungsvorgange eine Membranbildung zu erzielen. Es gelingt dies dadurch, daß man dem Seewasser eine kleine Menge einer Fettsäure (Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure u. dgl.) zusetzt, die Eier kurze Zeit hineinbringt und dann wieder in normales Seewasser überträgt. Bringt man solche Eier einige Minuten nach der künstlichen Membranbildung in hypertonisches Seewasser, so geht die Kernteilung vor sich und die Eier entwickeln sich mit derselben Geschwindigkeit zu normalen Larven, als ob sie mit Samen befruchtet worden wären. Statt einer Fettsäure kann man auch jedes beliebige andere fettlösende Mittel verwenden: So hat z. B Hertwig mit Chloroform, Herbst mit Benzol, Xylol und Toluol gearbeitet. Auch Mittel, welche Zytolyse verursachen, wie Saponin, Digitalin, gallensaure Salze sind bei vorsichtiger Anwendung befähigt, Membranbildung und Parthenogenese auszulösen Der Anstoß zur Entwicklung des Eies scheint dabei auf der Verflüssigung eines Lipoides an der Oberfläche zu beruhen und Loeb meint, daß auch der Spermakopf vielleicht derartige lipoidverflüssigende Substanzen enthalten könnte. Nach neueren Untersuchungen [1]) scheint jenes Agens, welches die Befruchtungsmembran erzeugt, den Kernsubstanzen zu entstammen; (es konnte in der Thymus, im Sperma und im Blute nachgewiesen werden; auch Nukleinsäuren erweisen sich wirksam) — Auch Einwirkung eines elektrischen Stroms kann zu einer Membranbildung führen, wie F. Scheminsky (s. u.) am Froschei dargetan hat.

Chemie der Embryogenese.

Was nun die **Chemie der Embryogenese** betrifft, ist ein Anfang hier bereits durch umfassende und systematische ältere Untersuchungen am Hühner-, Forellen- und Seidenspinnerei, die wir Luciani, Bohr und Hasselbach, Tangl und Farkas, L B. Mendel, Abderhalden und anderen Autoren verdanken [2]), gemacht worden. Dieselben betreffen die Bilanz in bezug auf Sauerstoff, Kohlensäure, Wasser und Stickstoff, auf Eiweiß, Fett, Kohlehydrate im allgemeinen, Glykogen im besonderen, auf Aminosäuren, Purinsubstanzen, auf Lezithin und Cholesterin, auf anorganische Substanzen usw Tangl und Farkas [3]) haben ferner durch ihre wertvollen kalorimetrischen Untersuchungen den Begriff der »Entwicklungsarbeit« eingeführt, d. h. der in Kalorien ausgedrückten Energiemenge, welche der Aufbau von einem Gramm Embryo erfordert Es hat sich dabei herausgestellt, daß bei der Entwicklung des Hühnereies etwa zwei Drittel der gesamten verbrauchten chemischen Energie als solcher zum Aufbau des Embryos dienen und daß ein Drittel als Entwicklungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt wird. Es hat sich ferner ergeben, daß in den Anfangsstadien der Embryogenese zur

---

1) Clark and Sharp, (Berkeley, Kalifornien), Journ of biol Chem. 1918, Vol 35, p. 253; 1925, Vol 66, p. 122.

2) **Literatur über Eientwicklung:** J Pächtner, Oppenheimers Handb d. Biochem. 1910, Bd. 3, I, S 444—447, neue Auflage 1925, Bd 4, S 709—713 — Vgl L B Mendel und Mitarbeiter, Amer. Journ. of Physiol 1907, Vol. 20, S 81, 117, 197; 1908, Vol. 21, S 64, 69, 77 — F. N. Schulz, Handb d. Biochem, (neue Aufl) 1926, Bd. 7, S. 279—285

3) F Tangl, Pflügers Arch. 1903, Bd 93, S. 327. — K. Farkas, ebenda 1906, Bd 98, S 490. — F. Tangl und K Farkas, ebenda 1908, Bd 104, S 173. — F. Tangl, ebenda 1908, Bd. 121, S 423 — F Tangl und A v. Mituch, ebenda 1908, Bd 121, S. 437. — F Tangl, ebenda 1909, Bd. 130, S 55. — Vgl. E. Abderhalden und Kempe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd. 53, S. 398.

Entwicklung der lebenden embryonalen Substanz die Umwandlung einer größeren Menge chemischer Energie, also größere Arbeit erforderlich ist, als zur Entwicklung derselben Substanzmenge in den reiferen Stadien und daß (wie ja zu erwarten war), die Entwicklung des Organismus ceteris paribus einen größeren Energieumsatz beansprucht als die Erhaltung nach vollendetem Wachstum; (im Mittel stellt sich der Umsatz für 1 Kilo Hühnerembryo auf 100 Kalorien im Tage gegenüber etwa $\frac{2800}{70} = 40$ Kalorien für den erwachsenen Menschen); daß ferner die zur Entwicklungsarbeit im Hühnerei nötige Energie hauptsächlich aus dem chemischen Energievorrate des Eifettes geschöpft wird, daß Kalkschale und Schalenhaut sich am Stoffumsatze beteiligen, daß während der Bebrütung kein Stickstoff aus dem Eiinhalte verloren geht und dergleichen mehr.

Systematische Untersuchungen in bezug auf die chemischen Veränderungen von Eiern liegen auch in bezug auf die Froscheier sowie die Eier des Riesensalamanders und der Ringelnatter vor[1]).

Eingehende Studien über die Entwickelung des Forelleneies sind kürzlich im Durigschen Institute ausgeführt worden[2]). (Dieselben beziehen sich auf Wachstum, Dotterresorption und Wasserhaushalt).

In bezug auf die Proteinsubstanzen hat sich z. B. für die Entwicklung des Forelleneies ergeben, daß der Basen-N auf Kosten des Monoamino-N zunimmt, und daß Harnstoff und Harnsäure nicht in wesentlichen Mengen gebildet werden. Es erfolgt aber in den späteren Stadien ein beträchtlicher Verlust an N-haltigen Substanzen derart, daß es den Anschein hat, als ob ein Teil der Entwicklungsarbeit auf Kosten der Proteine ginge[3]).

Die Eier des Riesensalamanders zeigten während der Entwicklungsperiode keine Veränderung des Gesamt-N im Eiinhalte. — Im Hühnerei erfährt die Relation Ovomukoid-N : Gesamt-N während der Bebrütung keinerlei Verschiebung[4]).

Kürzlich hat ein japanischer Forscher[5]) die in meinem Laboratorium neu ausgearbeiteten Methoden zur Bestimmung des Tyrosins und Tryptophans (s. o. Vorl. 3) benutzt, um das Verhalten dieser zyklischen Aminosäuren im bebrüteten Hühnerei zu verfolgen. Das Tyrosin nahm langsam ab. — Beim Tryptophan wurde am 3. Tage der Bebrütung, wo man plötzlich den Blutfarbstoff auftreten sieht, eine starke Abnahme des Tryptophans verzeichnet, eine weitere Abnahme dann gleichzeitig mit dem Auftreten des Gallenfarbstoffes, was auf einen Zusammenhang des Tryptophans mit diesen Farbstoffen hindeutet. Für die Annahme einer »Zyklopoiese«, d. h. für die Neubildung derartiger zyklischer Ringsysteme, ergab sich keinerlei Anhaltspunkt.

Daß in den Eiern des Huhnes und des Seidenspinners sich eine Synthese von Nukleinsäuren und ihrer Bausteine, der Purinbasen sicherlich vollzieht, daß aber das Seeigelei einen bedeutenden Vorrat an Nukleinsäure enthält, um den Bedarf für die schnelle Neubildung der Kerne beim Furchungsvorgange decken zu können, haben wir schon bei früherer Gelegenheit gehört (Vorl. 11, S. 141).

---

1) A. Sommer und G. Wetzel, Arch. f. [An. u.] Physiol. 1904, S. 389.

2) F. Scheminsky, Fritzi Gauster, P. Kronfeld, Arch. f. Entwickelungsmech. 1924, Bd. 101 und 1926, Bd. 107.

3) R. A. Gortner, Journ. of the Amer. Chem. Soc. 1913, Vol. 35 und 1914, Vol. 36.

4) H. Bywaters, Journ. of Physiol. Vol. 45 und 46.

5) Y. Sendju (Nagasaki), Tokyo, Journ. Biochem. 1926, Vol. 5, p. 391.

Der **Kohlehydratumsatz** im Ei steht nicht im Vordergrunde, da das Ei nur geringe Mengen freier Kohlehydrate zur Verfügung hat. Nicht ohne Interesse ist die Bildung von **Milchsäure** im Hühnerei bei der Bebrütung [1]).

Im Vordergrunde dagegen steht die energetische Leistung der **Fette**, und zwar ebensowohl der gewöhnlichen Fette als auch der **Phosphatide**, wie Lezithin u. dgl. Während der Entwicklung nimmt der anorganische Phosphor auf Kosten der organischen Phosphorverbindungen zu, (neben den Phosphatiden kommen hier auch die eiweißartigen Vitelline in Betracht); offenbar dienen die letzteren als Quelle jenes Phosphors, der für die Skelettverkalkung unentbehrlich ist [2]).

Wir haben hier die ersten Ansätze vor uns, die sich (es ist unschwer dies vorauszusagen) im Laufe der Zeit zu einem neuen Wissenszweige, der **Chemie der Embryogenese**, entwickeln dürften. Wir wollen hoffen, daß es dieser Forschungsrichtung dereinst vergönnt sein wird, die Lösung mancher Daseinsrätsel, denen gegenüber ihre ältere Schwester, die **morphologische Embryologie** versagt, ausfindig zu machen. Daß wir selbst allerdings noch allzuviel davon erleben werden, ist nicht zu erwarten. Das sind eben Dinge, die ihrer Natur nach nur langsam der Zukunft entgegenreifen können.

---

[1]) M. Tomita, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 116, S. 15.

[2]) Vgl. auch Cartland and Hart (eingehende Analyse der Lipoidsubstanzen des Corpus luteum), Journ. of biol. Chem. 1926, Vol. 66, p. 619, 631.

XXXII. Vorlesung.

Innere Sekretion und Stoffwechsel der weiblichen Sexualorgane.

Innere Sekretion der weiblichen Sexualorgane.

Kastration.

Gestatten Sie mir, Ihnen in der heutigen Vorlesung zunächst die wichtigsten Tatsachen vorzuführen, aus denen auf die Existenz einer inneren Sekretion der weiblichen Keimdrüsen[1]) geschlossen werden kann.

Es ist da vor allem die längstbekannte Tatsache der Atrophie bzw. der mangelhaften Ausbildung des Uterus nach vollzogener Kastration zu erwähnen. Im Zusammenhange damit steht bei kastrierten Frauen ein Ausfall jener periodischen Veränderungen im Bereiche der Genitalorgane, welche in den menstruellen Blutungen zum Ausdrucke gelangen.

Ich habe in der vorigen Vorlesung erwähnt, daß die Frühkastration männlicher Individuen eine Fortdauer infantiler Charaktere, nicht aber das Einsetzen andersgeschlechtlicher Zeichen zu bedingen pflegt. Dagegen kann beim weiblichen Geschlechte die Exstirpation der Keimdrüsen offenbar das Einsetzen heterosexueller Merkmale, welches sich aus der hermaphroditischen Uranlage des Geschlechtsapparates ungezwungen erklärt, zur Folge haben. So hat man z. B. bei Hirschen beobachtet, daß ältere, steril gewordene Weibchen ebenso wie solche mit erkrankten Ovarien zur Geweihbildung neigen. Diese gehört aber hier zu den ausgesprochenen männlichen Sexualcharakteren die Geweihe sind typische männliche Kampforgane, welche ihre völlige Reife erst vor Beginn der Brunstperiode erlangen und einige Zeit nach Beendigung derselben wieder abgeworfen werden. Doch ist dergleichen durchaus nicht die Regel; so fanden TANDLER und HELLY bei ihren Untersuchungen über den Einfluß der Frühkastration auf die Körperform des Rindes, daß der weibliche Kastrat sich in seiner Körperform durchaus nicht dem männlichen Typus nähert.

Man hat sich vielfach bemüht, eine Beziehung von Stoffwechselvorgängen zu der Funktion der weiblichen Keimdrüse festzustellen[2]). Man hatte, da ein Ausfall der letzteren mit einer gewissen Neigung zum

---

[1]) **Ältere Literatur über die innere Sekretion weiblicher Sexualdrüsen:** A. LÖWY, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd 2, S. 130—146. — W. M. BAYLISS und E. H. STARLING, ebenda 1906, Bd 5, S. 684—690. — BORUTTAU, Nagels Handb. d Physiol 1907, Bd. 2, S. 39—43. — SELLHEIM, ebenda 1907, Bd. 2, S. 100—104. — SWALE-VINCENT, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S, 504—588. — A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S 326—377. (Ausführliches Literaturverzeichnis.)

[2]) **Literatur über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel:** A. MAGNUS-LEVY, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1906, 2 Aufl., Bd. 1. S. 415—423. — G. v. BERGMANN, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 4, II, S. 194—207, — L. ZUNTZ, Arch. f. Gynäkol. 1912, Bd. 96.

Fettansatze[1]) einhergeht, erwartet, eine Herabminderung des Gaswechsels nach der Kastration zu finden. Doch ist durch die bisher vorliegenden Versuche (ich nenne insbesondere diejenigen von LÖWY und RICHTER, LUTHJE, LEO ZUNTZ, MCCRUDDEN)[2]) der eindeutige Beweis eines solchen zum mindesten für den Menschen nicht erbracht worden. Dagegen scheint bei Kaninchen, bei weiblichen ebenso wie auch bei männlichen, die Kastration eine langdauernde Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels hervorzurufen, welche durch Transplantation der Keimdrüsen mehr oder weniger behoben werden kann[3]).

Die auffallende Besserung, welche nach FEHLINGS Entdeckung vielfach im Verlaufe der Osteomalacie nach Kastration beobachtet worden ist, hat eine umfangreiche Literatur über den Einfluß der weiblichen Keimdrüsen auf den Kalkstoffwechsel gezeitigt[4]).

SELLHEIM[5]) hat gefunden, daß, wenn man einem jugendlichen Individuum die Ovarien exstirpiert, das Knochenwachstum sehr stark beeinflußt wird, insofern die Verknöcherung der Epiphysenfugen an den Extremitäten, sowie auch der Nähte an den Schädelknochen auffallend verzögert erscheint. Umgekehrt bewirkt Fütterung junger Hühner mit Ovarialsubstanz nach A LÖWY einen vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums. »Zusammenfassend ist zu sagen,« meint V BERGMANN bei Erörterung der einschlägigen Literaturangaben, »daß die Kastration an ganz jungen Tieren zu einer verlangsamten Verknöcherung und damit auch zu langsamerer Verkalkung führt als bei nicht kastrierten Tieren gleichen Alters, daß zweitens bei ausgewachsenen Tieren ein Einfluß der Kastration auf den Mineralstoffwechsel nicht erkennbar ist, ausgenommen in den Fällen von Osteomalacie, bei denen eine Heilungstendenz deutlich ist. Als Ausdruck dieser Heilungstendenz zieht das Skelettsystem von neuem die Mineralbestandteile an, die es infolge des osteomalacischen Krankheitsprozesses vorher verloren hatte, was bisweilen zu deutlichen positiven Phosphor- und Kalkbilanzen im Gesamthaushalte führen kann In Übereinstimmung mit den letzterwähnten Befunden steht die Tendenz zu einer vermehrten Ausscheidung des Kalkes und der Phosphorsäure nach Zufuhr von Ovarialsubstanz Ich bin mir, wie ich offen eingestehen will, nicht ganz im klaren darüber, inwieweit die oben mitgeteilten Beobachtungen Widersprüche in sich bergen.

Der Beweis für die innere Sekretion der Ovarien ist nun durch eine lange Reihe glücklich durchgeführter Ovarialtransplantationen erbracht worden. KNAUERS Tierversuche zeigen, daß die Entfernung der Ovarien das Vorkommen von Brunstperioden verhindert, daß sich dieselben aber wieder einstellen, wenn Ovarialgewebe in die Muskulatur des betreffenden Individuums implantiert wird. HALBAN exstirpierte bei Pavianen, welche eine der menschlichen ähnliche Menstruation besitzen, die Ovarien und verpflanzte sie unter die Bauchhaut, woselbst sie unter Erhaltung ihrer normalen Struktur einheilten; interessanterweise blieb die

Ovarialtransplantation.

---

[1]) C. ARTOM (Messina, Bull. Soc Chim. Biol. 1924, Vol 6, p. 713) hat nach Abtragung der Ovarien bei Kaninchen eine Zunahme des Gehaltes der Leber an hohen Fettsäuren sowie eine Abnahme des Quotienten $\frac{\text{Phosphatid-Fettsäuren}}{\text{Gesamt-Fettsäuren}}$ gefunden.

[2]) F. H. MCCRUDDEN, Journ of biol Chem. 1910, Bd 7, S. 185

[3]) S. TSUBURA (Tokyo), Biochem. Zeitschr 1923, Bd 143. Auffallend ist die Angabe des Autors, daß Kastration bei Kaninchen eine langdauernde Herabsetzung der Zuckertoleranz bewirkt; sind wir doch im allgemeinen gewohnt, einen herabgesetzten respiratorischen Stoffwechsel wie z B. beim Myxödem mit einer gesteigerten Zuckertoleranz einhergehen zu sehen.

[4]) NEUMANN und VAS, CURATOLO und TARULI, FALK, SENATOR, NEUMANN, SERGGIO, GOLDWAIT, PAINTER, OSGOOD und MCCRUDDEN u. a.

[5]) SELLHEIM, Beitr. z Geburtsh und Gynäkol. 1899, Bd. 2, Heft V und Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, II, S. 102 ff.

Menstruation hier erhalten, um sogleich auszubleiben, wenn die eingeheilten Ovarien später entfernt wurden. Sogar die Implantation artfremder Ovarien ist gelegentlich gelungen. So sah BUCURA den Eierstock eines Meerschweinchens bei einem kastrierten Kaninchen sich in funktionstüchtigem Zustande erhalten, indem die Follikel darin zur Reife gelangten und die Kastrationsatrophie des Uterus ausblieb[1]).

Schöne und deutliche Erfolge sind durch die Ovarientransplantation auch beim Menschen erzielt worden. So gelang es z. B. bei einem an Amenorrhoe leidenden Mädchen durch Transplantation des Ovariums einer anderen Frau in ihren Fundus uteri regelmäßige Menstruation zu erzeugen. Bei einer anderen Frau, der beide Ovarien exstirpiert worden waren, versuchte man, das eine (anscheinend noch gesunde) Ovarium in die Bauchwand zu implantieren; später stellten sich bei dieser Patientin vaginale Blutungen von menstruellem Charakter, verbunden mit einer schmerzhaften Schwellung des implantierten Ovariums, ein. Bei einer Patientin, der, nach Exstirpation beider Ovarien, ein kleines Stuck Ovarialgewebe in den Oberschenkel implantiert worden war, blieb das ganze Heer von Ausfallserscheinungen, welche man im Anschlusse an die doppelseitige Kastration zu sehen gewohnt ist, aus; die Menstruation war erhalten und das Geschlechtsleben blieb sonach in objektiver und subjektiver Hinsicht intakt.

Oder ein anderes Beispiel· Einer seit langer Zeit im Geschlechtsverkehre stehenden sterilen Frau wurde ein (durch Exstirpation eines tubaren Fruchtsackes gewonnenes) Ovarium, in zwei Hälften zerschnitten, subfaszial an den Musculus rectus abdominis aufgelegt. Drei Monate später trat Schwangerschaft ein[2]).

Ein sehr eleganter Beweis fur die Funktion transplantierter Ovarien ist von GUTHRIE erbracht worden, indem er zeigen konnte, daß durch die überpflanzten Organe bei reinrassigen weißen oder schwarzen Hühnern die Farbe der Nachkommenschaft beeinflußt wird: Transplantiert man einer schwarzen Henne das Ovarium eines weißen Individuums und bringt sie dann mit einem schwarzen Hahn zusammen, so erhalt man neben rein schwarzen Jungen auch solche mit weißen Füßen. Transplantiert man einer weißen Henne das Ovarium einer schwarzen Henne und belegt sie mit einem weißen Hahn, so ist die Mehrzahl der Nachkommen gefleckt[3]).

Die vielfach verbreitete Meinung, daß zwischen »männlichen und weiblichen Säften« ein fundamentaler Widerstreit[4]) bestehe, ist dadurch widerlegt worden, daß transplantierte Ovarialanlagen aus weiblichen Raupen sich in kastrierten männlichen Raupen zu völlig normalen Ovarien entwickelt haben[5]). Auch ist das Kunststück gelungen, Mäuse verschiedenen Geschlechtes in Parabiose derart miteinander zu vereinigen, daß dieselben in ausgezeichnetem Ernährungszustande monatelang ihre Säfte untereinander austauschten[6]).

---

[1]) Freilich haben durchaus nicht alle Versuche zu so günstigen Ergebnissen geführt. So fand LOUISE MACILROY, daß Ovarientransplantation bei kastrierten Tieren zwar eine Zeitlang die Uterusatrophie hintanzuhalten vermag. Schließlich aber degeneriere das transplantierte Organ und dann trete die Uterusatrophie dennoch ein (Journ of Obstetrics and Gynaecol. 1912)

[2]) Vgl die Diskussion in der Wiener Gesellschaft der Ärzte (K. FLEISCHMANN, W. WEIBEL, W. LATZKO). Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 51.

[3]) C. C GUTHRIE, VII. internat. Physiologenkongreß, Heidelberg 1907, Zentralbl. f Physiol. 1907, Bd. 21, S. 486.

[4]) Vgl. zahlreiche Untersuchungen von A. LIPSCHUTZ und seinen Dorpater Mitarbeitern über den experimentellen Hermaphroditismus und den Antagonismus der Sexualdrüsen untereinander. Pflügers Arch 1926, Bd. 211.

[5]) MEISENHEIMER, Zool. Anz. 1910, Bd. 35, zit nach Biochem. Zentralbl. 1910, Nr. 68.

[6]) B. MORPURGO, Arch. di fisiologia 1910, Vol. 6, p. 271.

Innere Sekretion des Corpus luteum.

BORN und der Breslauer Gynäkologe L FRÄNKEL[1]) haben die Lehre von einer inneren Sekretion des Corpus luteum energisch vertreten. Der letztere beobachtete, daß, wenn man beim Kaninchen alle Corpora lutea durch Ausbrennen zerstört, dieser Eingriff das Zustandekommen der Gravidität verhindert, ebenso den Eintritt der Brunst, daß er eine regressive Metamorphose des Uterus veranlaßt usw., während Brandwunden an anderen Stellen des Ovariums angeblich diese Folgen vermissen lassen. Heute dürfte jene Lehre, welche die innersekretorischen Vorgänge ausschließlich in die Corpora lutea verlegen wollte und den Ausgangspunkt für zahlreiche Untersuchungen gebildet hat, von der großen Mehrzahl der Gynäkologen verlassen zu sein. Doch spricht eine große Versuchsreihe L. FRANKELS (165 Exstirpationen des Corpus luteum[1]) tatsächlich dafür, daß das Vorhandensein des Corpus luteum bei der normalen Einnistung des Eies in die Uterusschleimhaut irgendeine Rolle spiele. L. FRANKEL hat zahlreiche Versuche ausgeführt, um Anomalien der Menstruation, Gravidität und Laktation durch »Luteintabletten« aus den gelben Körpern von Kuhovarien therapeutisch zu beeinflussen. Die Ansichten über den Wert dieser Luteintabletten sind sehr geteilt. Immerhin glauben eine Anzahl Gynäkologen mit denselben ziemlich gute Erfahrungen gemacht zu haben.

Der gegenwärtige Stand dieser Lokalisationsfrage der inneren Sekretion wird meines Erachtens von TANDLER[2]) in folgender Weise zutreffend charakterisiert. »Der innersekretorische Anteil wird beim Manne repräsentiert durch die interstitiellen, die Leydigschen Zellen, bei der Frau durch die analogen Zellen des Stroma ovarii, bzw. der Follikel und durch jene des Corpus luteum Von diesen innersekretorischen Elementen sind meiner Ansicht nach alle funktionellen und morphologischen Veränderungen des Körpers, welche wir als Folgeerscheinungen physiologischer und pathologischer Vorgänge an den Geschlechtsdrüsen zu bezeichnen gewohnt sind und außerdem die normale Entwicklung und Reifung der Geschlechtsdrüsen abhängig.«

Aus den Untersuchungen von O FELLNER, von E HERRMANN sowie von ISCOVESCO geht mit Sicherheit hervor, daß man aus dem Corpus luteum, sowie auch aus der Plazenta einen Reizstoff, ein angebliches »Sexuallipoid« extrahieren kann, das hochgradig hyperämisierend und entwicklungsfördernd auf das ganze Genitale einwirkt Aber auch Lipoide aus Hoden und auch andere Lipoide können ähnliche Wirkungen entfalten und es ist gar keine Rede davon, als ob etwa der Nachweis bereits definitiv erbracht wäre, daß es sich wirklich um eine spezifische »Hormon«-Wirkung handle[3]) SIGMUND FRANKEL und seine Mitarbeiter fanden, daß eine derartige Reizwirkung an ein in hohem Vakuum bei etwa 200° flüssiges gelbes Harz von Terpentingeruch geknüpft sei, das anscheinend eine CO-Gruppe und ein Hydroxyl enthält und dem die Formel $C_{32}H_{52}O_2$ zugeschrieben wird, das Harz gibt gewisse Cholesterinreaktionen[4]). Nach den Untersuchungen des bekannten Toxikologen EDWIN ST. FAUST[5]) enthält dieses Harz noch durch Digitonin abtrennbares Cholesterin und eine ungesättigte Fettsäure. Nach Abtrennung dieser

---

[1]) L FRANKEL, Arch. f Gynäkol. 1903, Bd 68 S, 468 und Zentralbl. f. Gynäkol. 1904, Bd 28, S. 621 und weitere Untersuchungen

[2]) J. TANDLER, Wiener klin Wochenschr. 1910, S. 460.

[3]) O. FELLNER (Wien), Pflügers Arch 1912, Bd. 189 — E. HERRMANN, Monatsschr. f Geburtsh. 1915, Bd. 41 und andere Untersuchungen — R. PEARL, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 24, p. 123. — PARODI (Genua), Policlinico 1915, Vol. 20. — R. SCHRÖDER und F. GÖRBIG, Zeitschr. f Gynäkol 1921, Bd. 83, S. 765

[4]) S. FRÄNKEL und M FONDA Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 141, S. 379.

[5]) E. ST. FAUST, Schweizer med. Wochenschr. 1925, S. 575.

bleibt noch ein im Hochvakuum bei 170—180° destillierbares Öl von stark ungesättigter Natur übrig, das eine enorm wachstumssteigernde Wirkung auf Uterus, Vagina und Mammae virgineller Kaninchen ausübt Nach zwei Wochen lang fortgesetzten Injektionen von 0,001—0,005 wuchsen Uterus und Vagina auf das 40fache an. Es scheint sich um einen stickstofffreien Reizstoff zu handeln, der vielleicht den Sapotoxinen, dem Bufalotoxin, den Schlangen- und Bienengiften wesensverwandt sein könnte. — Nach den Untersuchungen von MARIANNE STEIN und E. HERRMANN fördert der Auszug des Corpus luteum die Entwicklung der Mamma und die Follikeltätigkeit des Ovariums, hindert jedoch die Follikel bis zur Berstung heranzureifen; dem männlichen Sexualorgane gegenüber tritt dagegen eine antagonistische Wirkung zutage, nämlich eine Hemmung des Wachstums und der Spermatogenese der Hoden[1].

Wirkungen von Ovarial- und Plazentarextrakten.

Wir verdanken insbesondere den Untersuchungen einiger Wiener Gynäkologen die Erkenntnis, daß, auch unabhängig vom Corpus luteum, die Injektion von Extrakten aus den Ovarien unter Umständen brunstartige Veränderungen an den Sexualorganen hervorzubringen vermag. So ergaben die von B. ASCHNER[2]) an mehr als 100 Meerschweinchen vorgenommenen Untersuchungen, daß Ovarialextrakt imstande ist nicht nur Genitalhyperämie, sondern auch Hämorrhagien hervorzurufen. So werden die sonst kaum gänsekieldicken Uterushörner eines virginellen Meerschweinchens in kleinfingerdicke, mit Blut gefüllte Schläuche umgewandelt. An den Ovarien fällt neben starker Hyperämie die große Zahl von reifenden Follikeln auf. Ähnliche, aber noch viel intensivere Wirkungen sind durch subkutane Injektion von Plazentaextrakten erzielt worden. ADLER vermochte durch Injektion von Ovarialextrakten bei amenorrhoischen Frauen Blutungen hervorzurufen. O. FELLNER[3]) fand die Ovarien nichtträchtiger Kühe fast unwirksam, dagegen das Ovarium einer trächtigen Kuh fast ebenso wirksam wie das Corpus luteum. Extrakte aus 100 solchen Ovarien, einem Kaninchen injiziert, bewirkten eine Vergrößerung des Uterus auf das Dreifache

Die Angaben über die Beeinflussung der Phosphorsäureausscheidung im Harne durch Verfutterung von Ovarien und durch Ovarialextrakte lauten widersprechend.

Dagegen ist es gelungen[4]) durch Injektion des Ätherextraktes aus frischen Rinderovarien eine Erhöhung des Gaswechsels unter Absinken des respiratorischen Quotienten (Mehrverbrauch von Fett!) nachzuweisen. Analoge Versuche mit Hodenextrakten waren negativ.

Ovarialhormon.

Nachdem in dieser Weise die Existenz eines Bestandteiles der Ovarien, welcher eine spezifische Reizwirkung auf den weiblichen Sexualapparat auszuüben instande ist, sichergestellt war, haben die letztvergangenen Jahre dem ganzen Problem einen mächtigen Ruck nach vorwärts gegeben und die Isolierung des »Ovarialhormons« tatsächlich bereits in greifbare Nähe gerückt. Eine Reihe amerikanischer Forscher, E. ALLEN, DOISY[5]) und ihre Mitarbeiter haben gefunden, daß das Vaginalepithel kastrierter Ratten ein vorzügliches Testobjekt (s. u) für Untersuchungen dieser Art bildet und daß die Beobachtung der Veränderungen desselben sozusagen

---

[1]) E. HERRMANN und MARIANNE STEIN, Wiener klin. Wochenschr, 1916, S. 778. — MARIANNE STEIN und E HERMANN, Arch f. Entwicklungsmech. 1921, Bd. 48.

[2]) B. ASCHNER, Arch. f Gynäkol., Bd. 49.

[3]) O. FELLNER, Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr 29.

[4]) A. DE VEER (Halle), Zeitschr. f exper. Med. 1924, Bd. 44, S. 240.

[5]) E ALLEN, FRANCIS, ROBERTSON, COLGATE, JOHNSTON, DOISY, KAUTZ, GIBSON, Amer. Journ. of Anat. 1924, Vol 34, p. 133. — DOISY, RALLS, ALLEN, JOHNSTON, Journ. of biol Chem. 1924, Vol. 61, p. 711.

als Führungsreaktion dienen kann. Schon 6 Tage nach der Kastration erscheint bei Ratten das Vaginalepithel degeneriert. Die Injektion einiger Kubikzentimeter der Follikelflüssigkeit eines Schweines[1]) bewirkt nun innerhalb zweier Tage das Auftreten maximaler Brunsterscheinungen; neben den morphologischen und sekretorischen Brunsterscheinungen werden auch die Sexualinstinkte wachgerufen.

Das Hormon erwies sich als nicht artspezifisch und, per os gegeben, als wenig wirksam. Nicht nur alle Ovarialpräparate des Handels wurden ohne jede Wirkung gefunden, sondern überraschenderweise auch Präparate aus dem Corpus luteum. Auch mit dem Cholesterin (s. o.) hat das Hormon sicherlich nichts gemeinsam; die Entfernung des ersteren mit Hilfe von Digitonin ändert die Wirksamkeit nicht merklich. Es kann der Follikelflüssigkeit durch Alkohol und Azeton entzogen werden. Von Cholesterin befreit, bildet es mit Wasser eine kolloidale Verteilung, es ist löslich in Äther, Chloroform, Petroläther und in Ölen. Es ist widerstandsfähig gegenüber milder Behandlung mit Säuren, Alkalien und mit Trypsin. Man hat auch bereits den Versuch gemacht, eine physiologische Einheit zur Messung der Hormonwirkung aufzustellen: Als »Ratteneinheit« des Hormons wird jene kleinste Menge bezeichnet, die bei einer geschlechtsreifen ovariektomierten Ratte von 140 g Körpergewicht die Erscheinungen des Brunstzyklus wieder auftreten läßt (Da dieser Zyklus immer nur einige Tage dauerte, kann jedes Tier wiederholt verwendet werden, die Methode gestattet also, eine große Zahl von Beobachtungen auszuführen) Der Gehalt verschiedener Gewebe an Hormon (in Ratteneinheiten pro Kilo) ist geschätzt worden im Liquor folliculi 2000 Einheiten, in den ganzen Ovarien 80—160, in der Plazenta 400—700, im Corpus luteum 0 und in allen anderen Geweben 0

Jahrelang fortgesetzte Versuche von Steinach, Heinlein und Wiesner[2] haben nunmehr zur Herstellung haltbarer Präparate aus Ovarien und Plazenten geführt. Die Injektionen erzeugten bei jugendlichen Kastraten einen gesetzmäßigen Sexualzyklus mit entsprechender Entwicklung der Genitalorgane. Bei Spätkastraten wurde der erloschene Zyklus wieder erweckt. Das inaktive Ovar seniler Tiere wurde zu neuer inkretorischer Tätigkeit angeregt; die reaktivierende Wirkung bezog sich aber nicht nur auf die Geschlechtsorgane und die Mamma, sondern auch auf den Gesamtorganismus.

Was die Lokalisation des Hormons betrifft, findet sich dasselbe während des Intermenstruums in der Wand der reifenden Follikel und im Follikelsafte. Während der Menstruation schwindet das Hormon aus dem Corpus luteum. Während der Schwangerschaft findet es sich auch in der Plazenta[3]).

Das Zyklushormon wirkt subkutan gegeben etwa 20mal stärker, als per os[4]). Es ist nicht artspezifisch, derart, daß die Milchdrüse eines

---

[1]) Als wirksames Material erwies sich die Follikelflüssigkeit des Schweines aus der Woche vor der Ovulation. Bei dem etwa dreiwöchigen Sexualzyklus des Schweines erwies sich etwa 1/6 bis 1/8 der Schlachthausovarien als brauchbar. Brunsterscheinungen nach Injektion von Follikelflüssigkeit sind übrigens bereits vor 20 Jahren von N. Sonnenberg (Berl. tierärztl Wochenschr. 1907) beobachtet worden.

[2]) E. Steinach, H. Heinlein und B. P Wiesner (Wien), Anzeiger Wiener Akad 22/10, 1925 — Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S 598

[3]) B Zondek und S. Aschheim, Frauenkl. Charité, Berlin. Klin. Wochenschr. 1925 und 1926.

[4]) Loewe, Lange, Faure (Dorpat), D. med. Wochenschr., Bd. 52, S. 310

Kaninchens durch Injektion der Follikelflüssigkeit einer Kuh zum Wachsen gebracht werden kann[1]). Bei einem Mädchen mit unregelmäßiger Menstruation wurde durch Einspritzung animalischen Follikelsaftes einige Tage vor dem Regeltermine eine normale Periode hervorgerufen[2]).

Darstellung des weiblichen Sexualhormons.

Die wirksame Substanz beschränkt ihre Wirkungen nicht auf die Veränderungen am Vaginalepithel, sowie auf das Wachstum der Genitalorgane Sie beeinflußt auch in charakteristischer Weise die Kontraktionen des isolierten virginellen Uterus[3]) Auch erhöht sie bei Kastraten den unter die Norm abgesunkenen Sauerstoffverbrauch[4]).

Für die Darstellung des Ovarialhormons wird etwa folgender Vorgang empfohlen: Schweineovarien werden im Soxhlet mit Alkohol extrahiert, durch Beseitigung des Alkohols im Vakuum und Wiederaufnehmen des trockenen Rückstandes in wenig Alkohol wird Fett und Cholesterin beseitigt Schließlich wird in Äther gelöst und mit dem doppelten Volumen Azetons gefällt Der Niederschlag enthält das Hormon, von dem bereits eine minimale Menge imstande ist, bei kastrierten Ratten den Oestrus auszulösen[5]).

Zur Darstellung des Hormons aus Plazenta wird folgender Weg angegeben: Frische Plazenta wird zerkleinert, mit Alkohol behandelt und abgepreßt, sodann mit Äther extrahiert. Man erhält so die Fraktion der Lipoide. Diese sind nicht mit dem Hormon identisch, vielmehr nur Lösungsmittel dafür Man kann ihnen das Hormon durch Kochen mit verdünnter Essigsäure entziehen Man erhält so das Hormon in wässeriger Lösung[6])

In welcher Beziehung nun dieses Ovarialhormon zu dem früher beschriebenen stickstofffreien, ebenfalls lipoidlöslichen, bei 200° im Vakuum flüchtigen anscheinend sapotoxinähnlichen Reizstoffe von S FRANKEL und EDWIN ST. FAUST steht, läßt sich vorläufig nicht feststellen

Giftigkeit von Ovarialextrakten.

Einem ganz anderen Kapitel gehören offenbar die zahlreichen Angaben über giftige Substanzen an, welche namentlich von französischen Autoren[7]) in den Extrakten aus den Sexualdrüsen der verschiedensten Wirbeltiere gefunden worden sind und deren Injektion bei den Versuchstieren schwere Krankheitserscheinungen, eventuell den Tod herbeiführen soll Bei Schilderung der Symptome kehren Angaben über Blutdruckerniedrigung regelmäßig wieder BIEDL[8]) hat bei Prüfung in verschiedener Weise bereiteter Extrakte aus Ovarien niemals spezifische hämodynamische Wirkungen wahrgenommen, vielmehr nur uncharakteristische Effekte, welche auf das Vorhandensein gerinnungsbefördernder Substanzen in diesen Extrakten hindeuteten. Dagegen bezeichnet SCHICKELE[9]) (auf Grund seiner im HOFMEISTERschen Institute sowie in der Straßburger Frauenklinik ausgeführten Untersuchungen) als charakteristische Wirkung einer intravenösen Injektion von Preßsäften und Extrakten aus Ovarien, Corpus luteum und Uterus neben einer intensiven Blutdrucksenkung eine Hemmung der Blutgerinnung, Auftreten von Krämpfen, von vermehrter Darmperistaltik und Harnentleerung Ich vermag mich des Eindruckes nicht zu erwehren, daß das meiste von dem, was hier beobachtet worden ist, in das große Kapitel durchaus unspezifischer Wirkungen des Cholins und seiner Umwandlungsprodukte gehören dürfte. Auch POPIELSKI hat die Beobachtungen SCHICKELEs als unspezifische »Vasodilatin«-Wirkungen (s. o. Vorl. 9, S. 114) bezeichnet[10]).

---

[1]) P. VINTEMBERGER, Arch. de biol. 1925, Vol. 35, S. 125.

[2]) J WATRIN, Compt. rend. Soc. Biol. 1925, Vol. 93, p. 772.

[3]) E LAQUEUR, K Akad. Amsterdam 1925, Bd 34, S 1270; Chem. Zentralbl. 1926, I, S. 2715.

[4]) B ZONDEK und H. BERNHARDT, Klin. Wochenschr. 1925, Bd 4, S. 2001.

[5]) DICKENS, DODDS AND WRIGHT, Biochem. Journ. 1925, Vol. 19, p. 853.

[6]) B. ZONDEK und B BRAHN, Klin Wochenschr. 1925, S. 2445

[7]) LOISEL, LAMBERT, HALLION, LIVON, LINOSSIER u. a.; vgl. auch PATTA, Arch. di farmacol 1907.

[8]) A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 358.

[9]) G. SCHICKELE (Physiol.-chem. Inst. und Frauenklinik Straßburg). Münchener med. Wochenschr 1911, S. 123.

[10]) Eine neue amerikanische Arbeit unterscheidet neben dem vorerwähnten

Menotoxin.

Eine höchst interessante, uralte, aber neuester Zeit wieder modern gewordene Rätselfrage ist diejenige des Menstrualgiftes oder Menotoxins. Schon PLINIUS hat die Absonderung eines Giftes durch menstruierende Frauen behauptet und im Volksglauben oder -Aberglauben finden sich mancherlei Andeutungen dieser Art. So war z. B. bei manchen weinbautreibenden Völkern menstruierende Frauen das Betreten der Weinkeller verboten, da man eine Schädigung des Gärungsvorganges befürchtet hat. Es war nun eine große Überraschung, als der Wiener Kinderarzt BÉLA SCHICK[1]) das ganze Problem gewissermaßen vor das Forum der Wissenschaft geladen hat. Seine Versuche haben nämlich den Befund ergeben, daß bei manchen Frauen zur Zeit der Menstruation ein Gift im Organismus gebildet werde, das abgeschnittene Blumen in der Hand schnell verwelken macht und auch auf Hefepilze schädigend einwirkt. Dieses Gift soll, den Blutkörperchen anhängend, im Blute zirkulieren und mit dem Menstrualblute und Schweiße ausgeschieden werden. Dieser Befund hat seinerzeit großes Aufsehen erregt und manchen Widerspruch hervorgerufen. So konnte sich z. B. H. SÄNGER bei Versuchen an Blumen sowie an Mäusen weder im Blut noch im Harne noch im Schweiße menstruierender Frauen von der Anwesenheit eines Giftes überzeugen. Von anderer Seite her ist aber ein »Menotoxin« auch in der Milch nachgewiesen worden[2]) (FRANK). Insbesondere amerikanische Autoren haben den Giftstoff außer im Blute im Hautsekrete, Speichel und in der Milch gefunden. Auch für die Verzögerung der Blutgerinnung durch Menstrualserum soll das Gift verantwortlich sein[3]). Während normales Blutserum, zu einer Nährlösung zugesetzt, das Wachstum kleiner Lupinen-Pflänzchen um 25% vermindert hat, bewirkte Menstrualblut eine Wachstumsverminderung um 50% und eine eigenartige Drehung der Würzelchen[4]). Das Menotoxin scheint in Äther und Chloroform löslich zu sein und man hat daran gedacht, es könnte vielleicht mit dem Cholesterin verwandt sein[5]). Andererseits hat man das Cholin, das auch im Schweiße aufgefunden worden ist, für die Wirkung verantwortlich machen wollen[6])

Eine neue Untersuchung aus dem Zeynekschen Institute[7]) hat tatsächlich dargetan, daß unmittelbar vor der Menstruation sowie am ersten Tage der Menstruation 50mal mehr Cholin im Schweiße abgesondert werde, als im Intermenstruum. Die Frage, ob das Schicksche Menotoxin mit dem Cholin identisch sei, wird von dem Autor verneint, insofern dieses für das Welken der Blumen in der Hand nicht allein verantwortlich gemacht werden könne. Immerhin ist der Nachweis von Interesse, daß sich der Körper während der Menstruation in einem Zustande erhöhter Sekretions- und Exkretionstätigkeit befindet.

Sexualzyklus und Menstruation.

Bekanntlich gelangt in den menschlichen Ovarien in regelmäßigen Zwischenräumen von je vier Wochen ein Ei zur Reife, und gleichzeitig mit der Vergrößerung der umgebenden Follikel vollziehen sich in den anderen Teilen des Genitaltraktes eine Reihe von »Empfangsvorbereitungen«, die dem Ei im Falle seiner Befruchtung zustatten kommen würden und die, wenn das ausgetretene Ei unbefruchtet zugrunde geht, schnell rückgängig gemacht werden. Man spricht daher nicht mit Unrecht von regel-

---

(Hyperämie, Hypertrophie der Sexualorgane und Brunst erzeugenden) Hormone noch ein Lipoid aus dem Corpus luteum, das umgekehrt Ovulation und Brunst hemmt. Eine aus dem alkoholischen Extrakte ganzer Ovarien gewonnene wasserlösliche Substanz soll auch oral beigebracht die Brunst fördern.

1) B. SCHICK, Wiener Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 19.

2) M. FRANK, Monatsschr. f. Kinderkeilk. 1921, Bd. 21, S. 474.

3) D. J. MACHT (John Hopkins, Baltimore), Journ. of. Pharm. and exp. Therp. 1925, Vol. 24, p. 919.

4) D. J. MACHT AND DOROTHY LUBIN, Proc. Soc. exp. Med., Vol. 20, p. 265, Chem. Zentralbl. 1924, Bd. I, p. 221.

5) Dieselben, Journ. of. Pharm. 1924, Vol. 23, p. 413.

6) E. SIEBURG und W. PATSCHKE (Hamburg-Eppendorf), Zeitschr. f. exp. Med. 1923, Vol. 36, p. 324.

7) K. KLAUS (Prag), Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163, S. 41.

mäßigen Wellenbewegungen der Lebensprozesse des Weibes, und man beobachtet, abgesehen von den im Bereiche der Geschlechtsorgane sich vollziehenden Veränderungen, periodische Schwankungen physiologischer Vorgänge, deren Maximum wenige Tage vor Beginn der Menstrualblutung gelegen ist. Derartige Schwankungen sind in bezug auf Blutdruck und Temperatur dargetan worden; in bezug auf den respiratorischen Gaswechsel dagegen werden sie, wie LEO ZUNTZ [1]) gezeigt hat, vermißt Anscheinend handelt es sich in erster Linie um vasomotorische Prozesse. Es wird behauptet, daß es bei Frauen im Klimakterium, deren Temperatur keine rhythmischen Wellenbewegungen mehr zeigt, durch »Oophorin«-Zufuhr angeblich gelingen soll, dieselben wieder hervorzurufen [2]). Interessant sind neuere Beobachtungen von J. NEUMANN und HERRMANN [3]), aus denen hervorgeht, daß der Lipoidgehalt des Blutes (kenntlich an einer Trubung des Alkoholextraktes durch Wasserzusatz) beim geschlechtsreifen Weibe und bei der Hundin zyklischen Schwankungen unterliegt. Zur Zeit der Menstruation bzw. der Brunst findet sich eine Verminderung des Lipoidgehaltes, während Klimakterium, Kastration ebenso wie auch Schädigung der Ovarien durch Röntgenbestrahlung Lipoidämie herbeiführt, auch die physiologische Gravidität hat Lipoidämie zur Folge, was auf einen im Verlaufe derselben sich einstellenden zeitweiligen Funktionsausfall des Follikelapparates der Keimdrüse bezogen werden könnte. Was die Natur der in Rede stehenden Lipoide betrifft, scheint es sich einerseits um Cholesterinester, andererseits um Phosphatide zu handeln.

Zur Zeit der Menstruation kommt es zu einer Steigerung des Zerfalles der roten Blutkörperchen und (wie mit Hilfe der Duodenalsonde konstatiert worden ist) zu einer erhöhten Gallenfarbstoffausscheidung [4]). In den Tagen vor der Menstruation scheint die N-Ausscheidung etwas vermindert zu sein. Während der Menstruation soll ein wenig mehr Ammoniak (prozentuell vom Gesamt-N) ausgeschieden werden; der Blutzucker ist etwas gesteigert; Adrenalininjektion führt leichter zu Glukosurie. Die Toleranz gegen Galaktose soll dagegen erhöht sein [5]).

Der Blutverlust bei der normalen Menstruation dürfte im Mittel um 40 ccm reinen Blutes herum liegen; (unter pathologischen Bedingungen jedoch kann er sich verzehnfachen). Die vom Uterus abgesonderte Flüssigkeit besteht aber nur etwa zur Hälfte aus reinem Blute. Die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes [6]) scheint durch keine Veränderung der allgemeinen Blutbeschaffenheit (wie etwa durch ein Fehlen des übrigens höchst problematischen »Fibrinfermentes«), vielmehr durch lokale Ursachen bedingt zu sein. Es spricht manches dafür, daß die Erscheinung durch

---

1) L. ZUNTZ, Arch f. Gynäkol. 1906, Bd 78, S. 106.

2) v. d. VELDE, Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung. Jena 1908.

3) J. NEUMANN und E. HERRMANN (Inst. Weichselbaum und Klinik Schauta, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1911, Bd 24, Nr 12, vgl. auch die Diskussion, ibid Bd. 24, Nr. 14

4) E MEDAK und B. O PRIBRAM, Berl. Klin Wochenschr. 1914, Bd 52, S 707, 740.

5) Untersuchungen von H KAHLER R HEILIG, E. FREY, H KUSTNER, E. HOFFMANN. **Literatur:** L. ZUNTZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 7, S. 66—67.

6) **Literatur über Menstrualblut:** LEO ZUNTZ, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S 467—469.

die Anwesenheit eines tryptischen Fermentes in der Uterusschleimhaut[1]) verursacht sein könnte.

HALBAN hat die Meinung vertreten, daß die Menstruation nicht von den Ovarien ausgelöst werde. Es gibt nämlich viele Beobachtungen, denen zufolge die normale menstruelle Welle bei Frauen noch einige Zeit nach Entfernung beider Ovarien fortbestanden hat, oft sind auch vikariierende Blutungen aus Niere und Darm beobachtet worden. BIEDL wendet dagegen mit Recht ein, es sei dies eben einer jener Fälle des Fortbestandes einer »gebahnten Funktion« auch nach Ausfall des auslösenden Reizes.

Menstruelle Beschwerden verschiedener Art können vielfach durch Röntgenstrahlen günstig beeinflußt werden. Gemäß den Anschauungen der Wiener Schule[2]) handelt es sich dabei niemals um eine »Reizwirkung«, sondern stets um eine destruierende Wirkung, der insbesondere die reifsten Follikel zum Opfer fallen. Es wird so einerseits eine vermehrte Resorption des Hormons bewirkt, anderseits aber eine weitere Entwickelung nachfolgender Follikel in Gang gebracht.

Ein wohldefinierter Sexualzyklus besteht bei der Ratte, der an der wechselnden Beschaffenheit des Vaginalsekretes leicht erkannt werden kann. Im Ruhezustande finden sich viele Leukozyten neben sehr spärlichen Plattenepithelien, während der Brunstperiode werden massenhaft Plattenepithelien abgestoßen (als Ausdruck einer mächtigen Proliferation des Vaginalepithels). Nach Abklingen der Brunstperiode erfolgt wieder Einwanderung von Leukozyten in das Sekret, während die Plattenepithelien allmählich verdrängt werden. Erst nach Beendigung dieses Zyklus erfolgt die Ovulation. Dann beginnt das Spiel von neuem[3]).

Bei der Maus wiederholt sich der »Östruszyklus« in 6—8 Tagen, auch hier ist er durch Veränderungen des Vaginalsekretes deutlich erkennbar. Durch Implantation der Ovarien von Mäusen, aber auch von anderen Tieren, oder von Menschen, sowie von Follikelsaft oder von Follikelwand kann bei einer kastrierten Maus der Östruszyklus wieder ausgelöst werden[4]).

Schließlich noch ein paar Worte über die Beziehung der Ovarien zu anderen Organen mit innerer Sekretion.

Beziehungen der weiblichen Sexualorgane zu anderen Organen mit innerer Sekretion.

In letzterer Zeit häufen sich die Publikationen über die Korrelation zwischen Ovarien und Schilddrüse. Bei der Untersuchung von 200 graviden Frauen hat man 120 mal eine Vergrößerung der Schilddrüse gefunden. Auch im Klimakterium ist eine Vergrößerung der Schilddrüse häufig. Man hat sie in beiden Fällen auf eine gemeinsame Ursache, den Ausfall der Ovarienfunktion, zurückgeführt. Manche Fälle von Sterilität sollen durch Schilddrüsentabletten heilbar sein[5]).

Die Hypophyse hypertrophiert nach Kastration. Während der Schwangerschaft erfolgt anscheinend Hypersekretion der Hypophyse, die unter Umständen zu Andeutungen von Akromegalie (s. u. Vorl. 38) führen kann. Solche können bei ein und demselben Individuum während jeder Gravidität wiederkehren, um sich dann wieder zurückzubilden. HALBAN hat bei jugendlichen Personen verstärktes Längenwachstum während der Schwangerschaft beobachtet.

---

[1]) J. HALBAN und O. FRANKL, Gynäkol. Rundschau 1910. — O. FRANKL und B. ASCHNER, ebenda 1911. — M. ROSENMANN und L. BRAUN, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Bd. 46, S. 766.

[2]) HOLZKNECHT, PORDES, vgl. J. BORAK, Strahlentherapie 1925, Bd. 20, S. 441.

[3]) B. WIESNER, (Labor. v. E. STEINACH), Vortrag in der Wiener biol. Gesellsch. 22. Juni 1925.

[4]) B. ZONDEK und ASCHHEIM, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S. 1388.

[5]) L. WEIL, Münchener Med. Wochenschr. 1912, Nr. 42.

Was schließlich die **Nebenniere** betrifft, hat mein Kollege WALTER KOLMER die Nebennierenrinde als ein Organ mit sekundären Geschlechtscharakteren bezeichnet, die sich in einer Anhäufung siderophiler Körner und von Fett in gewissen Zonen ausprägen[1]).

Klimakterische Beschwerden sind vielfach nur indirekt durch ovarielle Ausfallserscheinungen, unmittelbar aber durch eine **Hyperfunktion der Hypophyse und der Schilddrüse** bedingt und können durch eine therapeutische Bestrahlung dieser Organe günstig beeinflußt werden[2]).

Stoffwechsel der weiblichen Sexualorgane[3]).

Chemie des Uterus.

Ein Gebiet, das einer systematischen physiologisch-chemischen Durchforschung noch dringend bedürftig ist, betreten wir, wenn wir unsere Aufmerksamkeit dem **Uterus** zuwenden. Die Fortschritte, welche die Biochemie des Muskelgewebes zu verzeichnen hat, sind diesem, seinem Hauptanteile nach muskulären Organe, bisher nur zum allergeringsten Teile zustatten gekommen. Und doch bietet jene Fülle von Erscheinungen, welche mit dem physiologischen Wachstum, der Schwangerschaftshypertrophie, der Involution im Wochenbette, der Rückbildung im Klimakterium, mit der myomatösen Geschwulstbildung und dergleichen verknüpft sind, gerade für die biochemische Forschung ein aussichtsreiches Arbeitsgebiet. Beachtet man, bei wie subtilen Fragen die morphologische Durchforschung des weiblichen Genitalapparates bereits längst angelangt ist, während wir auf chemischem Gebiete selbst über die gröbsten Verhältnisse noch nicht orientiert sind, so ergibt sich ein Mißverhältnis, das nur in der traditionellen Vorliebe für eine rein morphologische Arbeitsrichtung seitens der Gynäkologen einigermaßen seine Erklärung findet.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Rückbildung des Uterus im Wochenbette vielleicht auf **autolytischen Prozessen** beruhen könnte, haben bereits LANGSTEIN und NEUBAUER[4]), wenn auch vergebens, nach einer Steigerung der Vorgänge der Selbstverdauung im puerperalen Uterus gefahndet, der Nachweis einer solchen Steigerung scheint FERRONI[5]) nunmehr wirklich gelungen zu sein.

ALEXANDER VON WINIWARTER[6]), ein junger Gynäkologe, der seither leider dem Kriege zum Opfer gefallen ist, hat in meinem Laboratorium die **Extraktivstoffe** des nicht graviden, puerperalen und myomatös entarteten menschlichen Uterus in bezug auf ihre Menge verglichen. Der Gesamt-N betrug im nicht graviden Uterus 0,102%, im puerperalen 0,084%, im Myom 0,090%. Vom Gesamt-N (= 100%) entfielen im

auf	nicht graviden Uterus	puerperalen Uterus	Myom
Amoniak-N	17,1%	10,7%	6,6%
Purinkörper-N	11,2 »	9,9 »	11,1 »
Karnosin-N	33,0 »	37,6 »	32,5 »
Kreatin + Kreatinin-N	4,4 »	9,9 »	6,0 »
Harnstoff-N	37,2 »	39,6 »	26,4

(Vgl. Vorl. 17!)

1) W. KOLMER, Pflügers Arch. 1912, Bd 144.
2) J. BORAK (Wien), Strahlentherapie 1926, Bd 21, S. 31.
3) **Literatur über die Chemie der weiblichen Geschlechtsorgane:** LEO ZUNTZ in Oppenheimers Handb. 1925, Bd 4, S 663—679.
4) L LANGSTEIN und O NEUBAUER, Münchener med Wochenschr. 1902, Nr. 30.
5) FERRONI, Autoreferat im Biochem Zentralbl. Bd 5, Nr. 2198.
6) A. v. WINIWARTER, Arch. f. Gynäkologie 1913, Bd. 100.

Es hat sich sowohl für die Graviditätshypertrophie der Uterusmuskulatur als auch für die pathologische Bildung von Myomgewebe im großen und ganzen ein Schritthalten der Extraktivstoffe mit der Volums- und Gewichtszunahme konstatieren lassen

Versuche am überlebenden Uterus haben dargetan, daß er um so mehr Kreatin an die umgebende Flüssigkeit abgibt, je intensiver er arbeitet[1]).

Bemerkenswert ist noch die Tatsache, daß sich in der Uterusschleimhaut im prämenstruellen Stadium eine Anhäufung sowohl von Glykogen, als von Fett und fettähnlichen Substanzen vollzieht, die als Bereitstellung von Nährstoffen für die Eieinbettung gedeutet worden ist

Plazenta

Über die Chemie der Plazenta[2]) ist recht viel gearbeitet worden, doch ist dabei, wenn wir ehrlich sein und uns von dem Wuste vorliegender Analysenzahlen nicht imponieren lassen wollen, herzlich wenig Erkenntnis herausgekommen. Man hat sich besonders viel mit den Fetten der Plazenta abgegeben, welche während der frühen Stadien der Schwangerschaft reichlich vorhanden sind und gegen das Ende der Schwangerschaft erheblich abnehmen Man hat dieselben als Ernährungsmaterial für den Fötus gedeutet und auf die frappante Ähnlichkeit der histologischen Bilder in den Plazenta- und in den Darmzotten hingewiesen. Neben den gewöhnlichen Fetten finden sich auch reichlich Phosphatide, (neben dem Lezithin angeblich auch ein Diamino- und Triamino-monophosphatid) Von der »hormonalen« Wirkung der Plazentarlipoide war schon oben die Rede Der Vollständigkeit wegen sei hinzugefügt, daß O. FELLNER[3]) lipoidartige, aus Plazenta (ebenso wie auch aus Ovarien) gewonnene Substanzen in dreierlei Fraktionen aufgeteilt haben will in eine wehenerregende, in eine wachstumsfördernde Fraktion (»Feminin«) und eine hyperämisierende Fraktion (»Menstruin«).

Was die Kohlehydrate der Plazenta betrifft, soll auch die Menge des Glykogens gegen das Ende der Schwangerschaft zu eine Abnahme erfahren; doch sind alle derartigen Angaben höchst unsicherer Natur. Es scheint sich nämlich in der Plazenta ein außerordentlich schneller fermentativer Glykogenschwund abzuspielen, so daß schon $1/_{2}$ Stunde nach der Ausstoßung der Glykogengehalt um die Hälfte reduziert sein kann. — Die Plazenta ist imstande, Glukose, ebenso wie auch Di- und Polysaccharide abzubauen. Dabei treten relativ große Mengen von Azetaldehyd auf. Durch Insulin scheint die Aldehydbildung gefördert zu werden[4]).

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß die Plazenta eine reiche Fundgrube für Fermente[5]) aller Arten ist: Man hat darin neben eiweiß-, fett- und kohlehydratspaltenden Fermenten auch »Fibrinferment«, Oxydasen usw. nachgewiesen. Blutdrucksteigernde Substanzen darin[6]) scheinen

---

[1]) W RÜBSAMEN und R GUSSIKOFF, Arch f. Gynäkol. 1912, Bd 95.

[2]) **Literatur über die Chemie der Plazenta:** L ZUNTZ, Oppenheimers Hand 1925, Bd. 4, S 670—679

[3]) O FELLNER, Arch f. Gynäkol 1923, Bd. 120, S 231.

[4]) R. TATEYAMA (Chem Abt. R-Virchow-Krankenhaus, Berlin), Biochem. Z 1925, Bd. 163, S. 292.

[5]) SAVARÉ (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr 1907, Bd 9, S 141 — W. LOEB und HIGUCHI, Biochem Z. 1909, Bd 22, S 316. — P. BERGELL und LIEPMANN, Münchener med Wochenschr. 1905, Nr. 46. — NATTAN-LARRIER und FICAI, Journ. de Physiol. 1908, Vol. 10, p. 60. — CRAMER und LOCHHEAD, Journ. of Physiol. 1906, Vol. 43, Proc. Physiol Soc. XXV.

[6]) DIXON und TAYLOR, Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S 487.

Fäulnisprodukte zu sein (Tyramin, Isoamylamin, auch wohl Histamin)[1], die, wie ich Ihnen bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe (vgl Vorl. 5), durch Kohlensäure-Abspaltung aus Aminosäuren entstehen.

Fruchtwasser

Unter Fruchtwasser versteht man die Flüssigkeit, die sich während der Gravidität in der Amnioshöhle beim Menschen, in dieser sowie in der Allantoisblase bei Tieren anhäuft

Es ist von jeher viel über die Frage diskutiert worden, ob die Amnion- und Allantoisflüssigkeit ein kindliches oder ein mütterliches Produkt oder aber ein Gemisch beider sei Viele Autoren sind heute der Meinung, die alleinige, direkte Quelle dieser Flüssigkeiten wäre der Embryo, welcher befähigt ist, dieselben vermöge seiner vitalen Tätigkeit zu produzieren[2]. Man nimmt vielfach (gestützt auf die Tatsache einer anatomischen Verbindung zwischen Allantoisblase und Harnblase durch den Urachus) an, daß diese Flüssigkeiten, zum mindesten ihrer Hauptmenge nach, als Harn von der fötalen Niere sezerniert werden, es ist zweifellos, daß dieselben relativ erhebliche Mengen nicht koagulablen Stickstoffes in Form von Harnstoff, Allantoin u dgl enthalten. Ein direkter Beweis für die Funktionsfähigkeit der fötalen Niere ist von KREIDL und MANDL[3] dadurch erbracht worden, daß sie zeigen konnten, daß nach Injektion von Phloridzin in den Fötus sich reichlich Zucker im Fruchtwasser findet, während nach Injektion des Giftes in das Muttertier nur sehr geringe Mengen davon in das Fruchtwasser übertreten Auch konnte gezeigt werden, daß in allen Fällen, wo der Fötus Substanzen, z B Farbstoffe, direkt zugeführt bekommt, die Niere in Funktion tritt Ob allerdings auch normalerweise eine regelmäßige Ausscheidung des fötalen Harnes in das Fruchtwasser erfolgt, ist aus diesen Versuchen nicht zu entnehmen, und die Autoren sind der Meinung, daß unter normalen Verhältnissen die harnfähigen Substanzen auf dem Wege der Plazenta zur Mutter zurückkehren und von dieser ausgeschieden werden dürften

Andererseits scheinen in die mütterlichen Gefäße injizierte Substanzen sicherlich vielfach erst nach Passieren des Fötus in das Fruchtwasser überzugehen[4]. Daß jedoch eine Fruchtwasserbildung auch ohne Mitwirkung der fötalen Niere möglich ist, beweist die Beobachtung einer Mißbildung, wo trotz fehlender Nieren dennoch Fruchtwasser vorhanden war[5] (Allerdings kann nicht mit Bestimmtheit behauptet werden, daß in diesem Falle das Fruchtwasser rein mütterlichen Ursprunges war, da es wohl möglich ist, daß die Schweißdrüsen des Fötus hier vikariierend für die Nieren eingetreten sind) Der Beweis für die Möglichkeit, daß Stoffe, ohne den Fötus zu passieren, von der Mutter aus direkt in das Fruchtwasser übergehen können, scheint durch die Versuche von N ZUNTZ[6] erbracht zu sein, insofern dem Muttertiere intravenös beigebrachtes indigschwefelsaures Natron stets im Fruchtwasser, nicht aber im Fötus nachgewiesen werden konnte, außer etwa im Magendarmkanal des letzteren, wohin der Farbstoff offenbar durch Verschlucken des Fruchtwassers gelangt war. Da dieser Versuch auch dann gelungen ist, wenn der Fötus vorher abgetötet, eine aktive Mitwirkung desselben also ganz ausgeschlossen war[7]), vermag ich nicht recht einzusehen, wie die Beweiskraft desselben trotzdem angefochten werden kann Ein, wie ich glaube, einwandfreier Beweis für die direkte Beteiligung des mütterlichen Blutes an der Zusammensetzung des Fruchtwassers ist von WOHLGEMUTH erbracht worden. Derselbe fand, daß eine Erhöhung des Diastasegehaltes nach Unterbindung des Pankreasganges bei den Muttertieren auch dann im

---

[1]) O ROSENHEIM (Inst. von Halliburton, London), Journ. of Physiol 1909, Vol. 38, p. 337.

[2]) **Literatur über die Chemie des Fruchtwassers** (mit zahlreichen Tabellen): B WOLFF † und L. ZUNTZ. Oppenheimers Handb. 1925, Bd 5, S. 592—610.

[3]) A KREIDL und L. MANDL, Monatsschr f. Geburth 1904, Bd 20.

[4]) NOËL PATON, B. W. WATSON and J. KERR, Transact. of the Roy. Soc. of Edinburgh 1908, Vol. 46, S. 71. — Jahresber. f. Tierchemie 1908, Bd. 38, S. 502.

[5]) AHLFELD, Arch. f Gynäkol. 1879, Bd. 14, S. 286.

[6]) N. ZUNTZ, Pflügers Arch. 1878, Bd. 16, S. 548 — Vgl. dagegen WIENER, Arch f. Gynäkol. 1881, Bd. 17, S. 24.

[7]) Vgl. L. ZUNTZ, l. c.

Fruchtwasser (ebenso wie im mütterlichen Blute) nachweisbar ist, wenn man die Föten intrauterin abgetötet hat.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Fötus reichliche Mengen von Fruchtwasser trinkt und die Bestandteile desselben von seinem Verdauungstrakte aus resorbiert. Ob aber dem Fruchtwasser auch etwa eine Bedeutung als Ernährungsflüssigkeit zukommt oder ob es einfach als Exkret zu gelten hat, ist nicht klargestellt.

Eine übermäßige Anhäufung von Fruchtwasser, ein Hydramnion, ist bei Tieren durch Injektion großer Mengen von Kochsalzlösung in die Venen des Muttertieres, durch Exstirpation der Nieren des letzteren, sowie durch Erzeugung einer Urannephritis gelungen.

»Kann der fötale Urin«, meint LEO ZUNTZ, »als Hauptquelle des Fruchtwassers nicht angesehen werden, ist seine Entstehung durch reine Filtrationsprozesse unmöglich, so bleibt als wahrscheinlichste Annahme, daß es der Hauptsache nach als ein spezifisches Sekretionsprodukt des Amnionepithels anzusehen ist. Für diese Auffassung sprechen vor allem histologische Untersuchungen. Daneben könnte die fötale Haut und die Nabelschnur als Ausscheidungsorgan des Fötus für das Fruchtwasser in Frage kommen.«

Die Menge des menschlichen Fruchtwassers am Ende der Gravidität beträgt etwa 1 Liter. Die Menge der Amniosflüssigkeit von Tieren vermindert sich vielfach gegen das Ende der Schwangerschaft, während die Allantoisflüssigkeit bis zum Ende der Tragzeit hin stetig zunimmt. Das menschliche Fruchtwasser ist recht substanzarm: es enthält nur etwa 1,5% fester Bestandteile (davon 0,7% anorganische und 0,8% organische). Der Eiweißgehalt ist gering (0,085%). Vom Gesamtstickstoff (0,075%) entfällt die Hauptmenge auf die nicht eiweißartigen Bestandteile. Mit Rücksicht auf die Rolle der fötalen Niere ist es von Interesse, daß die Hauptmenge davon anscheinend aus Harnstoff und Ammoniak besteht. Kleine Mengen von Harnsäure und Kreatinin sind gefunden, Purinbasen und Monoaminosäuren dagegen vermißt worden. In der Allantoisflüssigkeit der Kuhe ist seinerzeit das Allantoin aufgefunden worden[1]), daher der Name. Zucker findet sich im normalen menschlichen Fruchtwasser nur in äußerst geringen Mengen (wohl aber beim Diabetes). Dagegen findet sich Zucker (angeblich Lävulose) im Fruchtwasser von Tieren.

Gesamt- und Eiweiß-Stoffwechsel während der Gravidität und des Puerperiums

In bezug auf die gewaltige Literatur, welche den Stoffwechsel im Wochenbette und in der Schwangerschaft zum Gegenstande hat, muß ich mich damit begnügen, hinsichtlich aller Einzelheiten auf die neue Monographie von LEO ZUNTZ[1]) zu verweisen und hier nur die charakteristischsten Züge kurz anzudeuten.

Was zunächst den Gesamtumsatz betrifft, ist dieser am Ende der Schwangerschaft bedeutend höher als in der Norm. Zum Teile mag dies durch eine stärkere Lungenventilation bedingt sein, die ihrerseits durch eine Reizung des Atmungszentrums durch abnorme Stoffwechselprodukte (Milchsäure??) erklärt wird. Nach Abzug dieses Faktors bleibt dann noch ein Zuwachs, welcher der Gewichtserhöhung wohl mehr als proportional ist; bei Hunden kann die Umsatzsteigerung bis 30% betragen[2]). Einer neuen amerikanischen Untersuchung zufolge steigt der Grundumsatz in der Schwangerschaft um 0,9–1,0% in der Woche. Kaum die Hälfte dieser Steigerung soll sich auf die Gewichtszunahme beziehen, der Rest aber auf eine Steigerung der Lebensvorgänge[3]). Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Blute hat die Annahme einer Milchsäureanhäufung

---

[1]) VAUQUELIN und LASSAIGNE.

[1]) L. ZUNTZ, **Stoffwechsel und Sexualität.** Oppenheimers Handb 1925, Bd. 7, S. 68—119.

[2]) Untersuchungen von MAGNUS-LEVY, L. ZUNTZ, MURLIN, CARPENTER, HASSELBACH, BAER, HASELHORST, PLAUT, KLAFTEN, ROAT, MAHNERT, KNIPPING u. a.

[3]) A. W. ROSCOE, M. D. ALCOTT, E. MORTIMER (Boston), Americ. Journ of Physiol 1925, V. 71, p. 667.

bestätigt, ebenso die Kohlensäurebestimmung im Blute, welche gegenüber einem Werte von 47% in der Norm nur einen solchen von 41% in der Schwangerschaft ergeben hat[1]).

Hinsichtlich des Eiweißstoffwechsels ist vor allem hervorzuheben, daß auf Grund von Bilanzversuchen während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sicherlich eine Neigung zur Stickstoffretention besteht, es scheint dabei nicht nur der Bedarf des Wachstums des Fötus, sowie des wachsenden Uterus und der Mamma gedeckt, sondern auch darüber hinaus noch Stickstoff im Körper angesetzt zu werden.

Während Kreatin (neben dem Kreatinin) im normalen Harne gar nicht oder doch nur in Spuren gefunden wird, ist ein regelmäßiges Vorkommen im Harne während der letzten Monate der Schwangerschaft sichergestellt Während der ersten 4 Tage des Wochenbettes steigt dann bei Frauen die Kreatinausscheidung noch weiter an (von einem Mittel von 0,17 auf 0,42 g pro Tag)[2]). Man hat dies auf eine Funktionsstörung der Leber beziehen wollen. Mir scheint aber der Gedanke immerhin näherliegend, daß dabei die Involution des Uterus beteiligt sein könnte, dessen Muskelmasse ja größere Kreatinmengen beherbergt. Damit dürfte es zusammenhängen, daß auch die Kreatinin-Ausscheidung während der Schwangerschaft oft gesteigert ist.

Eine leichte Steigerung des Ammoniak-N im Blute (etwa bis 5—6% vom Gesamt-N) wird man auf die vorerwähnte Azidose beziehen dürfen.

Es ist in der Literatur sehr viel von einer gesteigerten Ausscheidung der Aminosäuren, Polypeptide und Oxyproteinsäure in Schwangerschaft und Puerperium die Rede Auf Grund der neuen Untersuchungen, die ein italienischer Kollege, GIOVANNI REVOLTELLA, in meinem Laboratorium ausgeführt hat, ist mir aber der Glaube an die Richtigkeit der meisten dieser schön klingenden Behauptungen abhanden gekommen Indem ich auf die Monographie REVOLTELLAS[3]), welche die ganze einschlägige Literatur kritisch behandelt und eine feste Basis für weitere Studien auf diesem Gebiete bildet, verweise, führe ich die Mittelzahlen seiner sorgfältigen Analysen an

	Normal	Normale Gravidität	Normales Puerperium
Harnstoff-N .	79,9%	79,2%	80,5%
Ammoniak-N .	4,7	6,9 »	5,7 »
Aminosäuren-N .	1,7 »	3,0 »	2,4 »
Kreatinin-N . .	3,2 »	3,8 »	3,4 »
Kreatin-N. . . .	0,1 »	0,3 »	0,6 »
Harnsäure-N. . .	1,7 »	2,2 »	1,9 »
Oxyproteinsäuren-N .	2,7 »	2,6 »	3,0 »
Rest-N. . .	6,0 »	2,0	2,5 »
	100%	100%	100%

Soweit also hier überhaupt Unterschiede vorhanden sind, sind dieselben sicherlich nur höchst geringfügiger Art.

Auf die Angaben über die einschlägigen Änderungen der N-Verteilung im Blute möchte ich hier nicht eingehen.

Kohlehydratstoffwechsel.

Zahlreiche Autoren haben eine Herabsetzung der Zuckertoleranz in der Schwangerschaft festgestellt; früher ist eine solche vielfach auf

[1]) Arbeiten von LEO ZUNTZ, HASSELBACH und GAMMELTOFT, MAHNERT u. a.

[2]) Nach Untersuchungen von VAN HOOGENHUYZE und TEN DOESCHATE, sowie von TH. HEYNEMANN.

[3]) G REVOLTELLA (Bari), La repartizione dei composti d'azoto totala nell urina durante lo stato puerperala I, II, III. Ann. di Ostetricia 1926.

eine angebliche Schädigung der Leberfunktion bezogen worden, während gegenwärtig mehr von einem latenten »renalen Diabetes« die Rede ist Keinesfalls ist eine Hyperglykämie die Regel. Wohl aber ist das kritische Blutzuckerniveau, bei dem bereits Zucker von der Niere ausgeschieden wird, bei Graviden niedriger als bei Normalen[1]) Die herabgesetzte Zuckertoleranz ist immerhin eine so konstante Erscheinung, daß man eine Fruhdiagnose der Schwangerschaft darauf basieren zu können glaubt So ist als Diagnostikum die Zufuhr von 100 g Dextrose im nüchternen Zustande empfohlen worden. In der Mehrzahl der Fälle kommt es bei Schwangeren zu einer alimentären Glukosurie[2]). — Oder aber man hat 10 g Dextrose verabreicht und nachher 1/2 ccm Suprareninlösung injiziert[3]). In den ersten Monaten der Schwangerschaft scheint dies fast regelmäßig eine Glukosurie zur Folge zu haben, während gegen das Ende der Schwangerschaft zu dies keineswegs mehr der Fall ist — Endlich hat man empfohlen, 2 Miligramm Phlorhidzin zu injizieren, diese geringe Dosis soll bei Nichtschwangeren fast nie Glykosurie hervorrufen, wohl aber bei Schwangeren ganz regelmäßig[4]).

Von der Schwangerschafts-Laktosurie wird erst später (Vorl 59) die Rede sein.

Die häufig intra und post partum gefundene Erhöhung des Blutzuckers dürfte mit einer erhöhten Mobilisierung des Leberglykogens infolge erhöhter Muskelarbeit zusammenhängen Später, während des Puerperiums sinkt der Blutzucker unter Umständen unter das normale Niveau ab.

Ein japanischer Autor[5]) hat jüngst den Einfluß der Schwangerschaft auf die Zuckerausscheidungsschwelle in der Weise ermittelt, daß er eine Hyperglykämie hervorgerufen und dann halb- oder ganzstündlich Blutzucker und Harnzuckergehalt miteinander verglichen hat. Es konnte so mit ziemlicher Schärfe festgestellt werden, bei welchem Blutzuckerwerte der Zucker eben in den Harn überzutreten beginnt. Dieser Schwellenwert ist nun (s. o) bei Schwangeren meist unverkennbar niedriger als bei Nichtgraviden Es bestätigt sich die Annahme, daß die Schwangerschafts-Glykosurie renaler Natur und nicht durch eine Hyperglykämie begründet sei.

Schwangerschaftslipämie.

Schon älteren Autoren war die Tatsache bekannt, daß das Serum in der Gravidität häufig ein milchiges Aussehen annimmt und NASSE vermochte eine Zunahme der Blutfette festzustellen. Der Gehalt an Ätherextrakt, Cholesterin, Cholesterinestern und Lezithin wird in der Schwangerschaft oft etwa um 50% höher gefunden als in der Norm[6])

Zwei Wiener Kollegen, I NEUMANN und E. HERRMANN[7]) haben nun weiterhin festgestellt, daß ein alkoholischer Auszug aus normalem Blute auf Wasserzusatz meist nur eine geringe Trübung gibt. Diese Trübung steigt nun vom 3. Monate der Gravidität bis zur Geburt an In den ersten Tagen post partum sinkt diese Trübung, die ebensowohl durch eigentliche Lipoide, wie durch Cholesterin bedingt ist, wieder ab und ist am Ende der 2. Woche zur Norm zurückgekehrt. Dieser Abfall dürfte in

---

1) H. ELIAS, J. GUDEMANN und R ROUBITSCHEK, Wiener Arch. f. innere Med. 1925, Bd. 11, S. 567.
2) E FRANK und NOTHMANN, Münch. med Wochenschr. 1920, Bd. 67, S 1433
3) R ROUBITSCHEK, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 220.
4) KAMNITZER und JOSEPH, Medizin. Klin. 1922, Bd. 18, S. 396.
5) M. NAKAYAMA (med. Klin. Tokyo) — Tokyo Journ. of Biochemistry 1924, Vol. 4, p. 185.
6) MARGARET TYLER und F. P. UNDERHILL, Journ of biol. Chem 1925, Vol. 66, p. 1.
7) J. NEUMANN und E. HERRMANN, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Bd. 24, S. 411 und 1912, Bd. 25, S. 1556. — Biochem. Zs. 1912, Bd. 43, S. 47.

der reichlichen Cholesterinausscheidung mit der Milch begründet sein. Auch nach Kastration und nach Bestrahlung der Ovarien mit Röntgenstrahlen würde eine ähnliche Lipoidämie beobachtet, die mit einer Hemmung der Ovarialfunktion zusammenhängen dürfte (Übrigens haben schon vorher F. BAUER und H. LEHNDORFF[1]) aus ihren Versuchen über Kobragifthämolyse eine Steigerung des Lipoid- speziell des Lezithingehaltes im Blute Gravider erschlossen.)

Die Frage, ob die Cholesterinämie während der Schwangerschaft mit der Gallensteinbildung im Zusammenhang stehen könne, habe ich schon früher (Vorl. 27) berührt.

Willkürliche Geschlechtsbestimmung.

Ich möchte hier auch nur ganz kurz ein Problem streifen, das in letzter Zeit viel Staub aufgewirbelt hat, nämlich die alte und immer wieder neue Frage der willkürlichen Geschlechtsbestimmung durch die Ernährung. Insbesondere für alle jungen Väter und Mütter hat die Aussicht, daß man vielleicht einmal so weit kommen wird, um »Buben« oder »Mädeln« (wie man hierzulande sagt) willkürlich produzieren zu können, etwas Faszinierendes. LEUPOLD[2]) ist auf Grund von Kaninchenversuchen der Meinung, daß dabei die Relation von Lezithin und Cholesterin im Blute maßgebend sei. Die Eizelle soll sich weiblich differenzieren, wenn der »osmotische Druck« des Cholesterins und der in ihm gelösten Phosphatide im Blute höher ist, als in der Eizelle, und wenn eine genügende Konzentration an Phosphatiden vorhanden ist. Experimente, die von diesem Gesichtspunkte aus ausgeführt worden sind, scheinen 80% positiver Resultate geliefert zu haben.

Stoffaustausch zwischen Mutter und Fötus.

Wir verlassen nunmehr diese Frage, um wenigstens einen Blick auf das Problem des Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus zu werfen. Wenn Sie die diesen Gegenstand betreffende Monographie von LEO ZUNTZ[3]) zur Hand nehmen, werden Sie über die Fülle der hier bereits geleisteten Detailarbeit sicherlich erstaunt sein. Wenn ich aber nunmehr aus dieser Menge von Einzelbeobachtungen herauszuschöpfen versuche, was mir sicherer Gewinn von allgemein-biologischem Interesse zu sein scheint, sehe ich mit Unbehagen, wie die Materie mir förmlich unter den Händen zerrinnt. Ich werde Sie (ich weiß wirklich nicht, ob meine Auffassung oder die Natur des Gegenstandes daran schuld ist) bitten müssen, hier mit Wenigem vorlieb zu nehmen.

Daß einfache Salze, wie Jodkali oder salizylsaures Natron die Plazenta leicht passieren, und daß dieselbe dem Durchtritte einer kolloidalen Lösung von Silber oder von Kieselsäure Widerstand leistet[4]), ist eigentlich selbstverständlich. Vereinzelte Beobachtungen eines Überganges von Antitoxinen und Agglutinen von der Mutter auf den Fötus scheinen dafür zu sprechen, daß dieser Widerstand kein absoluter ist. Es erinnert dies an das Verhalten des Darmepithels, von dem wir wissen, daß es zum mindesten bei jugendlichen Individuen unter Umständen auch für unzersetztes Eiweiß durchgängig sein kann[5]). Man wird aber vermuten dürfen, daß dies, ebenso wie für den Darm, den Ausnahmsfall bildet, und daß das Eiweiß die Plazenta im allgemeinen nur im abgebauten Zustande passiert[6]).

Daß eine gewisse Analogie zwischen dem resorbierenden Darm-

---

[1]) F. BAUER und H. LEHNDORFF, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1616.

[2]) E. LEUPOLD (Würzburg), Bedeutung des Cholesterin-Phosphatid-Stoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Jena, G. Fischer 1924, s. dort die Literatur!

[3]) L. ZUNTZ, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 7, 403—443. — Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 7, S. 132 ff.

[4]) J. HOFBAUER, Grundzüge einer Biologie der menschlichen Plazenta. W. Braumüller 1905.

[5]) F. GANGHOFNER und J. LANGER, Münchener med. Wochenschr. 1904, S. 1501.

[6]) ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 36, S. 498.

epithel und dem Epithel der Plazentarzotten besteht, scheint auch aus HOFBAUERS Beobachtungen über Fettresorption in der Plazenta hervorzugehen. Es macht den Eindruck, als ob das Fett bei der Resorption eine Spaltung erleiden würde. Zum mindesten war nach Verfutterung von Fett, das mit Sudan oder Alkanna gefärbt war, an gravide Individuen der Farbstoff zwar im mütterlichen Fette nachweisbar, dagegen waren die Fetttropfchen in den Chorionzotten und in den Depots des Fotus stets ungefärbt. Der Übergang von Fett von der Mutter auf die Frucht ist an trächtigen Meerschweinchen dargetan worden, indem man denselben Kokosfett beigebracht hat und die (fur diese Fettart charakteristische) Laurinsaure in den Föten nachwies

Daß umgekehrt auch kolloidale Produkte vom Fotus an das mütterliche Blut abgegeben werden können, ersehen wir aus den Versuchen von KREIDL und MANDL[1]), welche zeigen konnten, daß der fötale Organismus bereits während des intrauterinen Daseins auf eine Vorbehandlung mit einer körperfremden Blutart mit der Bildung spezifischer Hämolysine reagiert und dieselben zum Teil an die Mutter abgibt.

Fur korpuskuläre Elemente, sowie fur solche von ultramikroskopischen Dimensionen, scheint die Plazenta undurchdringlich zu sein. Es geht dies aus Beobachtungen hervor, die OSHIMA[2]) unter KREIDLS Leitung ausgefuhrt hat. Nach reichlicher Fettfutterung finden sich (NEUMANNS[3]) Beobachtungen zufolge) im Blute ultramikroskopische Partikelchen, die als resorbierte Fetteilchen anzusehen sind. Bei Untersuchung des Blutes von Föten verschiedener Tiergattungen erwies sich nun der Blutbefund des Embryos ganz unabhängig von demjenigen der Mutter, und auch wenn das Serum der letzteren mit ultramikroskopischen Fetteilchen formlich uberschwemmt war, konnte ein Übertritt derselben in das fötale Blut ausbleiben.

Um den Austausch der Kohlehydrate zwischen Mutter und Frucht zu erklären, kommt man anscheinend mit der Diffusion aus. Anderes dagegen gilt für die Eiweißspaltungsprodukte. Die Aminosäuren, nach VAN SLYKE (Vorl. 2, S. 15) im fötalen Blute bestimmt, ergaben ein wenig höhere Werte (0,010—0,016 pro 100 ccm Blut) als im mutterlichen Blut (0,008—0,014). Man hat daraus geschlossen, daß der Fötus durch eine Art adsorptiver Kraft die Bruchstucke des Eiweißmoleküles an sich reiße[4]). Falls er dies tut, ist dies übrigens nichts Besonderes. Denn wir wissen aus den Untersuchungen VAN SLYKES, daß in das Blut eingefuhrte Aminosäuren von den Geweben unter Umständen bis auf das 10fache ihrer Konzentration im Blute gespeichert werden können.

Eklampsie. »Der Not gehorchend, nicht dem eigenen Triebe«, werde ich Ihnen jetzt schließlich wohl noch ein Wörtlein über die Eklampsie[5]) sagen mussen, jene unheimliche ›Schwangerschaftstoxikose‹, deren Bild jedem, der sie auch nur einmal gesehen hat, sein Leben lang unvergeßlich bleibt. Am liebsten würde ich mich, aufrichtig gesagt, an diesem Thema vorüberdrücken! Denn, wahrlich, es ist kein Ruhmesblatt unserer

---

[1]) A. KREIDL und L. MANDL (Physiol. Inst. d Wiener Universität), Sitzungsber. d Wiener Akad. Juli 1904, Bd. 113, III

[2]) F. OSHIMA, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 21, S. 297 (ausgef. im Physiol. Inst Wien unter Leitung von A. KREIDL).

[3]) A. NEUMANN (Physiol. Inst. Wien), Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 102.

[4]) A. MORSE, John Hopkins Hosp. Bull. 1917, Vol. 18, p. 199.

[5]) **Chemische Literatur über die Eklampsie:** L. ZUNTZ, Oppenheimers Handb. 1910, Bd. 3, I. S. 366—375 und 1925, Bd. 7, S. 120—131. — H. G. WELLS, Chemical Pathology 1907, p. 439-443.

Wissenschaft, von der man die Lösung dieses Rätsels erhofft hatte, das ich jetzt aufschlage. Was hat man nicht alles im Laufe der Zeiten für die Eklampsie verantwortlich gemacht! Eine abnorme Erregbarkeit der Hirnzentren, — eine Funktionsstörung der Nieren mit nachfolgender Urämie, — eine Thrombose von Hirngefäßen durch hyaline Thromben, — ein akutes Hirnödem, — ein Krampf der Hirngefäße infolge Anhäufung von Adrenalin und Hypophysin im Blute, — Nekrosen in der Leber, — eine Azidose, bedingt durch Milchsäureanhäufung im Organismus, — die »Zellendeportation«, nämlich die Verschleppung morphologischer Elemente der Plazenta durch den Kreislauf, — die Überschwemmung des Organismus mit autolytischem Ferment, — ditto mit Fibrinferment, — die hämolytische Wirkung aus der Plazenta stammender Ölsäure, — die Vergiftung des Organismus durch vom Fötus ausgehende schlimme Gifte, — Stromstörungen im Blute im Zusammenhange mit einer vermehrten Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen, — eine Eiweißzerfallstoxikose mit anaphylaktischen Erscheinungen, — eine Störung des Kalkstoffwechsels infolge einer Insuffizienz der Glandulae parathyreoideae, — die Stauung eines spezifischen Eklampsiegiftes im Serum, weil seine Ausscheidung im Harne vermindert ist und der »urotoxische Koeffizient« (Daß Gott erbarm!) eine Verschiebung erfahren hat usw. — »Wer vieles bringt, wird manchem etwas bringen.« Ich denke, es wird Ihnen genügen! Wer wollte sich heute vermessen, zu sagen, wo, unter dem großen Schutthaufen vergraben, ein Fünklein Wahrheit glimmen möge? Wenn wir aus allem dem die Bilanz ziehen, so ergibt sich, wie ich befürchten muß, für unbefangene Leute die wenig erfreuliche Tatsache, daß wir der Eklampsie als einer ihrem eigentlichen Wesen nach kaum bekannten Erscheinung gegenüberstehen. Der ungeheuere Umfang der vorliegenden Literatur vermag daran leider nichts zu ändern. Wir werden uns daher auch nicht weiter darüber wundern, daß die Therapie der Eklampsie, insoweit sie nicht rein symptomatischer Natur ist, über blind tastende Versuche noch nicht hinausgediehen ist.

XXXIII. Vorlesung.

Die Milchdrüse und die Milch.

Beziehungen der Mamma zum Genitalapparate

Besonderes Interesse ist den physiologischen Beziehungen der weiblichen Brustdrüse zum Genitalapparate[1]) entgegengebracht worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Wachstum der Mamma nicht sowohl vom Uterus als von den Ovarien beeinflußt wird. Das vielfach beobachtete periodische Anschwellen der Brustdrüsen bei der Menstruation der Frauen und bei der Brunst mancher Tiere weist gleichfalls deutlich auf einen Zusammenhang mit den Ovarien hin.

Es fragt sich nun aber auch, durch welche Momente die wichtigste physiologische Veränderung der Milchdrüse, die Schwangerschaftshypertrophie derselben, ausgelöst wird.

Ein berühmt gewordener Versuch von GOLTZ und EWALD, welche eine Hündin, der das ganze Lumbosakralmark exstirpiert worden war, in normaler Weise gebären und dem Geschäfte der Säugung obliegen sahen, hatte bereits den Gedanken nahe gelegt, daß der Zusammenhang zwischen Geschlechtsorganen und Brustdrüsen kein nervöser, sondern ein chemischer sei. Durch Versuche RIBBERTS, der beim Meerschweinchen eine in die Nähe des Ohres transplantierte Brustdrüse am Ende der Schwangerschaft Milch sezernieren sah, sowie durch ähnliche Versuche an Kaninchen[2]) ist eine solche chemische Korelation zur Gewißheit geworden. Jede Lücke in der physiologischen Beweisführung ist überdies durch ein merkwürdiges Naturexperiment ausgefüllt worden. Dasselbe betrifft die zusammengewachsenen Schwestern Blazek, von denen die eine (horribile dictu!) gravid geworden war und in normaler Weise ein Kind zur Welt gebracht hatte, worauf auch in den Brustdrüsen der nicht graviden Schwester eine deutliche Milchsekretion festgestellt werden konnte. Offenbar handelt es sich hier um zwei in Parabiose lebende Individuen und ist durch das gemeinsame Blut der zur Auslösung der Laktation nötige Reizkörper von der Schwangeren aus auf die Brustdrüse des zweiten Individuums übertragen worden[3]).

Ein solcher Reizstoff (»Hormon«) könnte nun etwa aus dem Ovarium, dem Uterus, der Plazenta oder aber aus dem Fötus stammen. HALBAN, der das in dieser Richtung zur Verfügung stehende große klinische Material sorgfältig gesichtet hat, ist zu dem Schlusse gekommen, daß nicht etwa das Ovarium oder der Uterus, sondern vielmehr die Plazenta als Quelle des »Hormons« in Betracht kommt. Auch der Fötus soll nicht ausschlaggebend sein; denn auch in jenen Fällen, wo dieser längst

---

1) Ältere **Literatur über Auslösung der Milchsekretion:** BASCH, Ergebn. d. Physiol. 1903, Bd. 2, S. 130—146.

2) RIBBERT, Arch. f. Entwicklungsmech 1898. — M. PFISTER, Beitr. z. Geburtsh. und Gynäkol. 1901, Bd. 5, S. 441

3) K. BASCH (Prag), Deutsche med. Wochenschr. 1910, Bd 21, S. 987

abgestorben war oder gar, wie bei Molenschwangerschaft, ganz gefehlt hatte, traten die Schwangerschaftsveränderungen der Mamma auf. Auch hat HALBAN[1]) die Frage, warum die Sekretion der Brustdrüsen erst nach der Geburt einsetzt, dahin beantworten wollen, daß nicht die Entfernung des Fotus, sondern die Ausstoßung der Plazenta für die Auslösung des Sekretionsreizes das Wesentliche sei.

Zahlreiche weitere Versuche[2]) haben nun ergeben, daß es unter Umständen gelingt, durch Auszüge aus den Ovarien und dem Corpus luteum, aus Plazenta Uterusschleimhaut und aus Föten eine Hyperplasie, etwa auch eine Sekretion der Mamma auszulösen. Untersuchungen von B ASCHNER[3]) sprechen aber dagegen, daß die beobachtete Wirkung von Plazentaextrakten u dgl auf die Milchsekretion wirklich spezifisch ist Es gelang den Genannten, durch Extrakte aus Plazenta, Föten und aus Ovarien bei virginellen Tieren Hypertrophie der Brustdruse sowie Milchsekretion hervorzurufen Bei milchfreien Muttertieren, die früher einmal laktiert hatten, genugt vielleicht jedes Lymphagogum, um Milchsekretion auszulösen. Man wird daher, wie ich glaube, vorderhand gut daran tun, die weitere Entwickelung der Frage abzuwarten und aus Befunden der erwahnten Art keine allzuweit gehenden physiologischen Schlusse zu ziehen Eine auffallend konstante galaktagoge Wirkung ist ferner von SCHAFER[4]) mit Hypophysenextrakten erzielt worden

Neuere Untersuchungen haben ubrigens gezeigt, daß die Graviditat keine notwendige Vorbedingung fur die Laktation darstellt Auch dem Saugakte kommt ein bedeutender Einfluß auf die Funktion der Brustdruse zu[5]) Es ist ferner bei Kaninchen gelungen, durch Yohimbin nicht nur eine Hyperämie der Geschlechtsorgane, sondern auch eine starkere Entwicklung der Brustdrusen zu erzeugen[6])

Sehr interessant ist folgende Beobachtung von STEINACH und HOLZKNECHT. Werden die Ovarien jugendlicher Meerschweinchen in geeigneter Weise mit Röntgenstrahlen behandelt, so kann neben einem mächtigen Anwachsen der Gebärmutter auch eine Ausbildung der Brustdrusen und Sekretion normaler Milch erzwungen werden. Es ist so ein einfacher Weg gegeben um die sekretorische Tätigkeit der weiblichen Brustdruse zu steigern.

Eine ähnliche Reizwirkung auf die Ovarien scheint auch auf dem Wege der Diathermie, d. i. der Durchwärmung durch hochfrequente Wechselströme erzielbar zu sein

Nicht minder interessant sind die Beobachtungen von LIPSCHUTZ[7]) über »experimentellen Hermaphroditismus«: Das Ovarium eines Meerschweinchens, einem Männchen intrarenal transplantiert, kann nach

---

[1]) J. HALBAN, Arch f Gynäkol 1905, Bd. 75, S 406 ff.

[2]) LANE-CLAYPON and E H. STARLING, Proc Roy Soc. 1906, Vol. 77, p. 505. — C. FOÀ, Arch di fisiol 1908, Vol 5, p 520, 621. — A. BIEDL und R. KONIGSTEIN, Zeitschr f exper. Pathol 1910, Bd. 8, S 358 — Derselbe, Innere Sekretion 1910, S. 343. — R. LEDERER und E. PRZIBRAM, Pflugers Arch 1910, Bd. 134, S 531. — J. OTT and SCOTT, Proc. Soc. exper. Biol 1910, Vol 8, p. 48. — E. A SCHAFER und K. MACKENZIE, Proc Roy Soc Biol 1911, Vol. 84, Quart Journ. exper. Physiol. 1911, Vol. 4.

[3]) B ASCHNER und CHR GRIGORIU (Klinik Schauta, Wien), Arch. f Gynakol 1911, Bd. 94

[4]) E. A. SCHÄFER und K. MACKENZIE, Proc Roy Soc. Bd. 84, H. 568, Serie B, S. 16, zit nach Zentralbl. f. d. ges Biol. Bd 12, Nr. 252.

[5]) H. CRAMER, Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 1521.

[6]) W. CRAMER und F. H. MARSHALL (Edinbourgh), The Journ. of Economic Biology 1908.

[7]) A. LIPSCHUTZ und H. E v VOSS, Pflügers Arch. 1923, Bd. 207, S. 563.

wenigen Wochen eine Hypertrophie der Brustdrüsen, wie bei einem brünstigen Weibchen hervorrufen[1]). Vgl. auch die vorige Vorlesung betr. Ovarialhormon!

Milchdrüse und Milch

Was nun die Milchdrüse selbst betrifft, ist sie, wie alle drüsigen Organe, durch ihren Gehalt an Nukleoproteid[2]) ausgezeichnet. Dieses liefert bei der Spaltung eine Nukleinsäure[3]), die, ähnlich wie die Thymusnukleinsäure, hydrolytisch in Adenin, Guanin, Thymin und Zytosin, sowie in ein Kohlehydrat zerfällt. Proteolytische, lipolytische und kohlehydratspaltende Fermente[4]) sind sowohl in der tätigen als auch in der ruhenden Drüse nachgewiesen worden.

Die Milch, welche durch die Tätigkeit der sekretorischen Zellen entsteht, ist eine Emulsion. Diese setzt sich aus einer Kasein und andere lösliche Eiweißstoffe, Milchzucker und kleine Mengen anderer organischer Stoffe und Salze enthaltenden Flüssigkeit einerseits, aus Fettkügelchen und suspendiertem Kaseinkalk anderseits zusammen. Die suspendierten Bestandteile erteilen der Milch eine weiße Farbe mit einem Stiche ins Gelbliche oder Bläuliche. Das spezifische Gewicht der Kuhmilch schwankt zwischen 1,028—1,034. Ihre Oberflächenspannung ist viel niedriger als diejenige des Wassers, ihre Viskosität von ihrem Gehalt an Kasein und Fett abhängig. Sie reagiert amphoter: 100 ccm Kuhmilch reagieren gegenüber Phenolphthalein so sauer, wie 19,5 ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure und gegenüber Lackmoid so alkalisch wie 41 ccm $n/_{10}$ Lauge.

Die Eiweißkörper der Milch.

Kasein.

Weitaus die Hauptmenge der Milcheiweißkörper besteht aus Kasein[5]). Dieser Eiweißstoff ist vor allem durch seinen Phosphorgehalt[6]) und die Fähigkeit der Labgerinnung anderen Proteinen gegenüber ausgezeichnet. Das Kasein ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkalien, auch in alkalischen Erden. Vermöge seines sauren Charakters treibt es Kohlensäure aus Kalziumkarbonat aus. Wird Kasein in Kalkwasser gelöst und die Lösung gegen Lackmus neutralisiert, so erhält man eine weißliche opaleszente Lösung, aus der sich jedoch weder Kalziumphosphat noch Kasein abscheidet, trotzdem beide offenbar nicht mehr in echter Lösung vorhanden sind. Es scheint, daß auch die weiße Farbe der Milch, außer von den Fettkügelchen, auch von suspendiertem Kasein und Kalziumphosphat herrührt. Eine derartige opaleszente Kaseinkalklösung überzieht sich, ohne zu gerinnen, beim Sieden mit einer Haut.

---

1) Die Frage ob auch der Brustdrüse eine innere Sekretion zugeschrieben werden soll, ist noch völlig ungeklärt und verworren. Man hat behauptet, daß die Milchdrüse ein brunstforderndes inneres Sekret liefert, weil man bei jungen Ziegen nach Exstirpation der Mamma die Brunst hat ausbleiben gesehen (SCHERBAK, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr 5). Auch bewirkte Injektion von Euterextrakten eine hochgradige Schwellung der Uterusschleimhaut (L. ADLER, Monatsschr. f. Geburtshilfe 1912, Bd 36), anderseits aber anscheinend eine Hemmung der Entwicklung der Genitalien (SCHIFFMANN und VYSTAVIL, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr 7).

2) MANDEL und LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd 46, S 154.

3) W. LOBISCH (Labor. v. O. Fürth), Hofmeisters Beitr. 1909, Bd 8.

4) W. GRIMMER, Biochem. Zeitschr 1913, Bd. 53, S 429.

5) **Literatur über Eiweißkörper der Milch:** A. SCHLOSSMANN und A. SINDLER, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 760ff. — O. HAMMARSTEN, Lehrb. d. physiol. Chem. 8. Aufl. 1914, S. 610—615.

6) Zusammensetzung nach O. HAMMARSTEN: C 53,0, H 7,0, N 15,7, S 0,8, P 0,85, O 22,65%. — F. SAMUELY und E. STRAUSS, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1922, Bd. 1, Teil 8, S. 504—516. — E. F. EDELSTEIN, ebenda, 1. Aufl. 1912, Bd. 5, S. 421—477.

Frische Milch verhält sich ähnlich sie reagiert amphoter, gerinnt nicht beim Kochen, liefert jedoch etwa eine Oberflächenhaut, die sich nach Entfernung rasch erneuert. Beim Stehen wird die Milch bald sauer und gerinnt dann beim Sieden. Schreitet die Säuerung noch weiter, so gerinnt sie spontan bei Zimmertemperatur unter massenhafter klumpiger Kaseinabscheidung Von den Kaseingerinnseln sondert sich dann eine gelbe Flüssigkeit, die saure Molke. — Wird Milch verdünnt und dann vorsichtig mit Essigsäure versetzt, so kann das Kasein ausgefällt werden[1]). Aus dem Filtrate kann das Laktalbumin und Latoglobulin durch Koagulation abgetrennt werden. Zur quantitativen Bestimmung nach SCHLOSSMANN wird das Kasein aus der verdünnten, auf 40° erwärmten Milch mit Kalialaun abgeschieden. Aus dem Filtrate kann die Summe von Albumin + Globulin mit Tannin niedergeschlagen werden Die Fällungen werden kjeldahlisiert und der Stickstoff durch Multiplikation mit 6,37 auf Eiweiß umgerechnet

Andere Milchproteine.

Dem Kasein gegenüber treten die anderen Milchproteine völlig in den Hintergrund Das Laktalbumin[2]) (welches dem Serumalbumin ähnlich, aber viel schwächer optisch aktiv ist) kommt in der Molke zu etwa $^1/_2$% vor Es kann gewonnen werden, indem man aus der Milch sowohl das Kasein als auch das Globulin durch Magnesiumsulfat in Substanz ausfällt, aus dem Filtrate kann das Laktalbumin durch verdünnte Essigsäure niedergeschlagen werden. Es ist auch gelungen, dieses Protein zur Kristallisation zu bringen.

Das Laktoglobulin[3]) macht nur einen minimalen Bruchteil des normalen Milcheiweißes aus Dagegen ist Kolostrum durch einen hohen, aber schon in den ersten Tagen post partum schwindenden Gehalt an Laktoglobulin ausgezeichnet Kuhkolostrum gleich nach der Geburt enthält etwa 8% davon Es wird abgetrennt, indem man Kuhmilch mit Kochsalz in Substanz sättigt, das Kasein abfiltriert und das Filtrat mit Magnesiumsulfat sättigt.

Ein schwefelreicher Eiweißkörper der Frauenmilch, das »Opalisin[4]), ist problematischer Natur. Beachtenswert dagegen ist ein von OSBORNE und WAKEMAN[5]) aufgefundener, in hochprozentigem Alkohol löslicher Eiweißkörper[5]) von saurem Charakter, der keine Protease ist und sowohl den Tryptophan- als auch den Tyrosinkomplex enthält

Die Frage nach der Natur der Molkeneiweißkörper wird durch den Umstand kompliziert, daß, wie vielfach angenommen wird, der Labungsvorgang mit einer fermentativen Eiweißspaltung einhergehen soll Nach der Ansicht W. GRIMMERS[6]) sind die durch kurzdauernde Labeinwirkung entstehenden Spaltungsprodukte des Kaseins zum Teil durch Erhitzen fällbar, werden aber durch längere Einwirkung des Labfermentes so weit abgebaut, daß sie beim Erhitzen nicht mehr gerinnen Bei kurzdauernder Labwirkung finden sich also in der Molke erheblich größere Mengen hitzekoagulablen Stickstoffes vor, als bei langdauernder Labwirkung Der Tryptophangehalt der Molkeneiweißkörper wurde in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen meines Laboratoriums[7]) um 3% herum gefunden, d. i etwa doppelt so hoch als der Tryptophangehalt des Kaseins[8]).

---

[1]) Das Optimum der Säurefällung liegt nach MICHAELIS und RONA bei $h = 2{,}5 \times 10^{-5}$ Biochem. Zeitschr Bd. 28, S. 193). — Es fällt mit dem isoelektrischen Punkte des Kaseins zusammen

[2]) Untersuchungen von SEBELIEN, WICHMANN, OSBORNE und WAKEMAN u. a.

[3]) Arbeiten von SEBELIEN, EMMERLING, TIEMANN, ABDERHALDEN und HUNTER u a.

[4]) WROBLEWSKI, Zeitschr. f physiol Chemie 1898, Bd. 26, S. 308.

[5]) TH. B OSBORNE and A. J. WAKEMAN (New Haven), Journ. of biol. Chem. 1917, Vol. 33, p. 343

[6]) W. GRIMMER, C. KURTENACKER und R. BERG (Königsberg), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 137

[7]) O. FÜRTH, E. NOBEL, F. LIEBEN; vgl. Vorl. 3, S 33.

[8]) In Übereinstimmung mit unseren Versuchsergebnissen (O. FÜRTH und F. LIEBEN,

Labgerinnung (Chymosin)

Man darf wohl behaupten, daß die Frage des Labs oder Chymosins das älteste physiologisch-chemische Problem ist, das die Menschen beschäftigt hat. Denn schon vor vielen, vielen Jahrtausenden, da das Streben nach Naturerkenntnis und nach naturphilosophischer Betrachtung der Menschheit noch recht ferne gelegen ist, war den nomadischen Hirten das Vermögen der Magenschleimhaut, Milch zur Gerinnung zu bringen, sehr wohl bekannt.

Ein Überblick über die außerordentlich umfangreiche, den Labungsvorgang betreffende Literatur zeigt uns ein undurchdringliches Dickicht voneinander scheinbar widersprechenden Beobachtungen und Theorien, ähnlich wie bei der Lehre von der Blutgerinnung.

Anknüpfend an die Beobachtungen HAMMARSTENS hat man vielfach versucht, den Labungsprozeß als einen zweiphasigen Vorgang zu formulieren, bei dem der Hauptanteil des Kaseins zunächst in Parakasein umgewandelt wird, welches bei Gegenwart einer genügenden Menge von Kalksalzen sodann als schwerlöslicher Parakaseinkalk oder Käse ausfällt, ein Bruchteil der Proteinsubstanz sollte aber, infolge eines sich gleichzeitig vollziehenden Spaltungsvorganges, als albumoseartiges Molkeneiweiß in Lösung bleiben. Diese einfache Schematisierung vermochte jedoch durchaus nicht allen experimentellen Beobachtungen zu genügen[1], welche von sehr zahlreichen Forschern[2] in betreff dieses Gegenstandes ausgeführt worden sind und welche sich auf die Fermentkinetik, die physikalisch-chemischen Verhältnisse der Milch, die Hemmung und Förderung des Labungsvorgangs durch verschiedene Agentien, auf das Parachymosin und Prochymosin, die Rolle von Kalksalzen und Antifermenten u. dgl. beziehen. Die vielen Widersprüche werden verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß der Vorgang der Labgerinnung sicherlich ein sehr komplizierter ist. IVAR BANG resümierte seine eingehenden Untersuchungen über diesen Gegenstand dahin, daß die in der Milch vorhandenen Kalksalze sich auf die organischen und anorganischen Säuren, auf Laktalbumin, Laktoglobulin und Kasein verteilen; das Kasein seinerseits tritt, vermöge seines sauren Charakters, zu sämtlichen Basen der Milch in Beziehung. Es existiert nicht nur ein Parakasein, es bilden sich vielmehr, lange bevor die Gerinnung sichtbar wird, verschiedene Parakaseine mit variabler, steigender Affinität zum Kalkphosphat; ist eine gewisse Grenze erreicht, so vermögen diese Verbindungen nicht mehr in Lösung zu bleiben und die Koagulation vollzieht sich[3]. D. D. VAN

Biochem. Zeitschr. 1920 Bd. 109, S. 153) hat es sich herausgestellt, daß auch bei Pankreasverdauung der Molken das Tryptophan aus dem Eiweißmoleküle im großen und ganzen parallel mit der Abspaltung der anderen Aminosäuren verläuft (GRIMMER l. c.)

[1]) So hat z. B. erst kürzlich N. C. WRIGHT (Cambridge, Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 245) den Standpunkt vertreten, das Labferment bewirke keine proteolytische Spaltung, vielmehr nur kolloidale Veränderungen.

[2]) M. ARTHUS, J. BANG, G. BECKER, L. BLUM, E. FULD, M. VAN HERWERDEN, S. G. HEDIN, H. KÖTTLITZ, S. LÖWENHART, E. LAQUEUR, L. MORGENROTH, L. PINKUSSOHN, E. PETRY, C. PAGÈS, H. REICHEL, K. SPIRO, W. SAWJALOW, B. SLOWZOFF, S. SCHMIDT-NIELSEN, G. WARNEKEN, J. WOHLGEMUTH und viele andere. **Literatur über den Labungsvorgang und die Eiweißkörper der Milch:** E. FULD, Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 408—504. — R. W. RAUDNITZ, ebenda, 1903, Bd. 2, S. 193 bis 251. — E. LAQUEUR, Biochem. Zentralbl. 1905, Bd. 4, S. 318. — F. SAMUELY, Handb. d. Biochem. 1909, Bd. 1, S. 567—570. — C. OPPENHEIMER, Fermente 5. Aufl., im Erscheinen. — A. SCHLOSSMANN und ST. ENGEL, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, I, S. 405—432. — ST. ENGEL und ELISABETH HECKER, Dortmund, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 4, S. 714—750.

[3]) J. BANG (Lund), Skandin. Arch. f. Physiol. 1911, Bd. 25, S. 105.

SLYKE und BOSWORTH[1]) wiederum hatten gefunden, daß das Molekulargewicht des Parakaseins nur der Hälfte des Kaseins entspreche und waren geneigt, die Labwirkung mit der hydrolytischen Spaltung eines Disaccharids zu vergleichen. WILLHEIM[2]) meinte, daß unter der Einwirkung des Labfermentes keine Zunahme formoltitrierbarer Aminogruppen erfolge, das Labferment daher keine polypeptidartigen Verknüpfungen zu lösen imstande sei.

Ultramikroskopische Beobachtung des Labungsvorganges

KREIDL und NEUMANN[3]) ist es nun gelungen, eine Reihe von Beobachtungen (insbesondere auch solche über Verschiedenheiten zwischen Kuh- und Frauenmilch), welche mehrfach im Sinne einer Verschiedenheit des Lösungszustandes des Kaseins in der Milch gedeutet worden waren, durch direkte ultramikroskopische Anschauung in sehr befriedigender Weise zu erklären. In der Milch verschiedener Tierarten sichtbare Teilchen (»Laktokonien«) durften nämlich mit suspendiertem Kasein oder Kaseinkalk identisch sein. »Es hatte sich bei der ultramikroskopischen Prüfung der Milch verschiedener Tiere gezeigt, daß sich bei allen Milchsorten mit Ausnahme der Frauenmilch neben den Fettkugelchen noch ein zweites korpuskulares Element in großer Zahl findet. Man sieht nämlich die Plasmaräume zwischen den Fettkugelchen erfüllt von kleinsten, in molekularer Bewegung befindlichen Partikelchen, oft so dicht, daß man vom sonst schwarz erscheinenden Plasma nichts sieht und das ganze Gesichtsfeld von einer flimmernden Masse erfüllt erscheint, in welcher die Fetttropfen eingebettet sind. . . Von diesem Bilde unterscheidet sich das der frischen Frauenmilch auf den ersten Blick, hier sieht man die Plasmaräume schwarz . . . Entnimmt man eine Probe einer mit Lab versetzten Milch, so sieht man, daß anfangs die Teilchen zu kleinen Verbänden zusammentreten, deren Zusammensetzung aus den Laktokonien noch zu erkennen ist; die kleineren Aggregate vereinigen sich dann zu größeren, diese schließen die Fettkügelchen ein und senken sich schließlich zu Boden . . zu gleicher Zeit ist in der Eprouvette, aus der das Präparat stammt, die Gerinnung makroskopisch zu erkennen.«

Damit erscheint also der Labungsvorgang als ein sich allmählich vollziehender Aggregationsvorgang kolloider suspendierter Teilchen hinreichend charakterisiert, dessen einzelne kontinuierlich ineinander übergehende Phasen ja natürlich unmöglich durch chemische Schematisierungen scharf voneinander abgegrenzt werden können. Ich vermag hier, ebenso wie den Vorgängen der Blutgerinnung gegenüber, das Gefühl nicht zu unterdrücken, daß man mit dem geleisteten ungeheueren Aufwand an Mühe und Scharfsinn den Einzelheiten eines Ausflockungsvorganges, welcher den Ausdruck einer Gleichgewichtsstörung bildet, zuviel Ehre angetan hat. Ein Architekt, der sich über den Einsturz eines Gebäudes orientiert, wird sich zwar sicherlich dafür interessieren, wodurch dieser Einsturz verursacht war. Er wird aber schwerlich viel Mühe daran verschwenden, genau festzustellen, ob sich im Momente des Einsturzes ein Giebel oder ein Erker etwas früher oder später etwa nach rechts oder nach links geneigt hat.

---

[1]) D D VAN SLYKE and A. W. BOSWORTH, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 14. — BOSWORTH, ebenda, 1914, Vol 19.

[2]) R. WILLHEIM, Versammlung deutscher Naturf. und Ärzte, Wien, 1913

[3]) A. KREIDL und A. NEUMANN (a d. Physiol Inst. d Wiener Universität), Sitzungsbericht d. Wiener Akad., Mathem.-naturwiss Klasse, März 1908, Bd. 117, III; vgl. auch Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 22, S. 133 — Pflügers Arch. 1908, Bd. 23, I, S 523.

Man hat sich begreiflicherweise vielfach bemüht, über den physiologischen Endzweck des Labungsvorganges ins Klare zu kommen. Daß eine etwaige Umwandlung der in den Magen aufgenommenen Milch in ein festes Gerinnsel, dessen Stücke nur allmählich in den Darm gelangen können, diesen letzteren vor einer Überflutung mit flüssiger Eiweißnahrung schützen, daher bei manchen Tieren für die Säuglingsernährung vielleicht bedeutsam sein kann, liegt auf der Hand und es ist immerhin beachtenswert, daß der Labgehalt des Magens mit zunehmendem Alter der Tiere abnimmt. Zur Labbereitung wird immer der Magen junger Tiere benutzt. Es fragt sich aber sehr, ob nicht die wichtigste Bedeutung der Labfermente, welche sich in weitester Verbreitung auch in den Verdauungsorganen von Fischen, Amphibien, Vögeln und Wirbellosen sowie in den Säften zahlreicher Pflanzen finden (wird doch z. B. das Labkraut Galium verum zur Käsebereitung verwendet), vielleicht in einer ganz anderen Richtung zu suchen ist.

Physiologischer Endzweck des Labungsvorganges

Die Fähigkeit des Kaseins, durch Lab zu gerinnen, steht offenbar mit seinem Phosphorgehalte in engstem Zusammenhange. — Es ist höchst interessant, daß NEUBERG zu zeigen vermochte, daß künstlich phosphorylierte Proteine (durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Phosphorchlorid auf Eiweißstoffe gewonnen) durch Labferment zur Gerinnung gebracht werden können[1].

Beobachtungen A. DANILEWSKIS und seiner zahlreicher Schüler[2], denen zufolge das Labferment (ebenso wie auch Extrakte aus dem Darm und Pankreas) in Lösungen peptischer Verdauungsprodukte Niederschlagsbildungen hervorrufen, haben dazu geführt, diese letzteren als Ausdruck einer synthetischen Fermentwirkung anzusehen, welche auf eine Regeneration des gespaltenen Proteins abzielen sollte. Doch hat die schöne Hoffnung, daß wir in den Plasteinen die Zwischenprodukte einer fermentativen Eiweißsynthese vor Augen haben, leider nur allzubald das Schicksal der meisten schönen Hoffnungen auf dieser Erde geteilt.

Die Plasteinbildung wird stark von der Azidität des Milieus beeinflußt: etwa 0,2% HCl scheint optimal zu sein. Zusatz von saurem Kaliumphosphat ist günstig und kann auch bei Abwesenheit von Salzsäure Plasteinbildung bewirken (GLAGOLEW).

Aus derartigen Beobachtungen heraus hat sich nun aber der (insbesondere von PAWLOW und seiner Schule verfochtene) Gedanke entwickelt, das Pepsin und Lab seien im Grunde genommen identisch, die Labwirkung sei nichts anderes als die umgekehrte synthetische Äußerung jenes Fermentes, welches normalerweise sich im Sinne einer peptischen Eiweißspaltung betätigt. Diese Annahme, welche unserem Bedürfnisse nach Vereinfachung der Auffassung komplizierter Naturerscheinungen entgegenkommt, hat sicherlich etwas sehr Ansprechendes. So ist wohl das große Interesse zu erklären, das ihr entgegengebracht worden ist. Eine überraschend große Zahl von umfassenden Untersuchungen hat sich im Laufe der letzten Dezennien mit der Frage der Identität von Pepsin und Lab beschäftigt. Die zahlreichen Anhänger PAWLOWS[3] weisen immer wieder auf die weitgehende Parallelität zwischen

Frage der Identität von Pepsin und Labferment.

---

[1] C. NEUBERG und W. ÖRTEL, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd 60, S. 491.

[2] KURAJEFF, LAWROW, LUKOMNIK, NURNBERG, OKUNEW, SALASKIN, SAWJALOW, SCHAPIROW u. a. Vgl. auch R. O. HERZOG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, Bd. 39, S. 305. — H. BAYER (Labor. Hofmeister), Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 554.

[3] Vgl. J. W. A. GEWIN (Physiol. Inst. Utrecht), Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907, Bd 54, S. 32. — W. SAWITSCH, ebenda 1908, Bd. 55, S. 84. — W. VAN DAM, ebenda 1910, Bd 64, S. 316. — TH. J. MIGAY und W. SAWITSCH, ebenda 1909, Bd. 63, S. 405. — W. SAWITSCH, ebenda 1910, Bd 68, S. 13.

Pepsin- und Labwirkung hin, auch ist ihnen eine Trennung der beiden Fermente weder durch Diffusion[1]), noch durch Filtration[2]) noch durch elektrische Überführung[3]) gelungen Umgekehrt waren HAMMARSTEN und sehr viele andere Autoren[4]) zweifellos imstande, durch Prozeduren verschiedener Art Pepsinlösungen darzustellen, welche nicht mehr laben und andererseits Lablösungen, welche keine peptische Wirkung mehr entfalten. Ein amerikanischer Autor[5]) hat gezeigt, daß, wenn ein elektrischer Strom unter gewissen Versuchsbedingungen durch eine lab- und pepsinhaltige Flüssigkeit geschickt wird, das Pepsin einer völligen Zerstörung anheimfällt, während das Lab unverändert bleibt Auch konnte DUCCESCHI[6]) den Nachweis erbringen, daß bei einem Beuteltiere (Didelphys) sich Pepsin, aber kein Chymosin im Magen findet. Diesen positiven Befunden einer Trennung von Pepsin- und Labwirkung gegenüber kann meines Erachtens der Umstand, daß eine solche Trennung in sehr vielen Fällen nicht gelingt, nicht beweisend sein. Positive Befunde besagen hier, sollte ich meinen, eben mehr als negative. Eine Identität von Pepsin und Chymosin scheint mir also vorderhand ganz und gar nicht bewiesen zu sein Und was die oft geäußerte Meinung betrifft, die beiden Fermente seien zwar nicht identisch, aber verschiedene »Seiten« desselben Fermentes, etwa verschiedene Seitenketten eines »Fermentriesenmolekules«, weiß ich damit leider ganz und gar nichts anzufangen, da es mir nicht bekannt ist, wie man es denn eigentlich anstellt, um verschiedene Fermente von verschiedenen Seitenketten desselben Fermentes genau zu unterscheiden. Ich bin, um ein Schlagwort aus dem Munde eines berühmten Wiener Juristen zu gebrauchen, in dieser Sache wirklich nicht Fachmann genug, um unklar zu sehen.

HAMMARSTEN hat die abgeschabte Drüsenschicht des Labmagens mit Kochsalz auf Glasplatten gestrichen und schnell getrocknet Durch Extraktion mit Wasser, Dialyse und Fällung mit verdünnter Salzsäure u. dgl erhielt er dann Fraktionen, die einen vollständigen Mangel an Parallelität beider Enzymwirkungen zeigten[7]).

HAMMARSTEN hält auch das Chymosin für ein verdauendes Ferment, das jedoch im Gegensatze zum Pepsin, auch bei sehr schwach saurer Reaktion wirksam ist, er vermutet, die gleichzeitige Anwesenheit beider Fermente im Magen bezwecke die Sicherung der Verdauung bei verschiedenen Säuregraden. Auch ist es übrigens gelungen, in Kalbsmageninfusen eine Trennung von Pepsin und Chymosin durch Erwärmung und Abkühlung, Dialyse und Zentrifugieren wirklich zu bewirken[8]).

Das Milchfett[9]).

Morphologisches.

Für die älteren Pathologen war die Entstehung des Milchfettes ein Beispiel der vermeintlichen Umwandlung von Eiweiß in Fett VIRCHOW war vollkommen davon überzeugt, daß sowohl die Fettkügelchen als auch andere Bestandteile der Milch einer

[1]) R. O. HERZOG (Karlsruhe), Zeitschr. f physiol. Chem 1909, Bd. 60, S 306.

[2]) C. FUNK und A. NIEMANN, Zeitschr. f. physiol Chem 1910, Bd. 68, S. 263

[3]) C. A. PEKELHARING und W. E. RINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd 75, S. 282.

[4]) O. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 56, S. 18, 1910, Bd. 68, S. 119; 1911, Bd. 74, S. 142. — S. SCHMIDT-NIELSEN (Labor. Hammarsten), ebenda 1906, Bd. 68, S. 92. — A RAKOCZY, ebenda 1910, Bd. 68, S 421. — J. F. B. VAN HASSELT, ebenda 1910, Bd. 70, S 171. — A. E. PORTER, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 389. — L. BLUM und W. BOHME, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 9, S. 74. — A. E. TAYLOR, Journ of biol. Chem. 1909, Bd 5, S. 399. — A RAKOCZY (Kiew), Zeitschr. f physiol Chem. 1910, Bd. 68, S 421.

[5]) W. E. BURGE (John Hopkins Univ.), Amer. Journ. of Physiol. 1912, Bd. 29, S. 330

[6]) V. DUCCESCHI (Cordoba), Arch. di Fisiol. 1908, Bd. 5, S. 413.

[7]) O HAMMARSTEN, Zeitschr. f physiol. Chem. 1915, Bd. 94, S. 104, 291.

[8]) A. RAKOCZY u. a.

[9]) **Literatur über Milchfett:** K BASCH, Ergebnisse d. Physiol. 1903, Bd. 2, I, S. 366—373. — R. W. RAUDNITZ, ebenda, S 259—264 — A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER, Oppenheimers Handb 1. Aufl. 1909, Bd. 4, I, S. 468ff. — A. SCHLOSSMANN und A. SINDLER, ebenda, 2. Aufl. 1925, Bd. 4, T. 765—769.

fettigen Degeneration und einem Zerfalle der Drüsenzellen ihren Ursprung verdanken. Dann hat man später diese Anschauung dahin abgeändert, daß angeblich nur der dem Lumen zugekehrte Teil der Drüsenzellen unter Freiwerden der Fetttröpfchen zerfällt. CARL VOIT hat die Lehre aufgestellt, daß das Eiweiß im säugenden Tiere in der Weise zerfällt, daß der Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden, der kohlenstoffreiche Rest jedoch als Fett mit der Milch sezerniert wird. Daß die Lehre von der Entstehung des Milchfettes aus Eiweiß unter dem Drucke so großer und gewichtiger Autoritäten in den Köpfen der Physiologen solid eingeprägt festsaß, ist sicherlich nicht zu verwundern und es hat viel Arbeit gekostet, sie daraus zu entfernen. Unter Anderen hat vor noch nicht sehr langer Zeit der ausgezeichnete Heidelberger Pathologe J. ARNOLD (den ich mit besonderer Dankbarkeit meinen Lehrern zuzähle), sich der Mühe unterzogen, den Gegenstand durch gründliche histologische Durchforschung der Milchdrüsen von Frauen und weiblichen Tieren von neuem zu bearbeiten. Er gelangte zu dem Resultate, daß entgegen der Annahme von VIRCHOW auch die reichlichste Milchsekretion ohne Degeneration der Drüsenzellen vor sich gehen kann. Dabei tritt das Fett im Innern der letzteren und zwar besonders im basalen, dem Lumen abgewandten Abschnitte des Protoplasmas auf, während in der Umgebung der Drüsenzelle niemals Fett wahrnehmbar wird. ARNOLD zieht aus seinen Beobachtungen unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der Stoffwechsellehre den Schluß, daß die Komponenten des Fettes den milchsezernierenden Zellen in wasserlöslicher Form von außen zugeführt werden, worauf im Zellprotoplasma durch funktionelle Lebensvorgänge Fett neu aufgebaut wird.

Was wissen wir nun über den Ursprung des Milchfettes? Ich bin der Meinung, daß demselben ein dreifacher Ursprung zugesprochen werden muß. Es stammt aus den Fetten der Nahrung, denjenigen der Körperdepots und endlich aus den Kohlehydraten, die im Organismus eine Umwandlung im Fett erfahren.

Übergang des Nahrungsfettes in die Milch

Was zunächst den Übergang des Nahrungsfettes in die Milch betrifft, ist derselbe durch eine große Anzahl von Untersuchungen[1]) mit körperfremden Fetten allerverschiedenster Art (wie Baumwollsamen-, Sonnenblumen-, Erdnuß-, Kokos-, Lein-, Sesam-, Mandel-, Palmöl, Gänsefett, Hammeltalg, jodierte und bromierte Fette) jedem Zweifel entrückt worden. Dieser Gegenstand ist nicht nur von wissenschaftlichem, sondern auch von eminent praktisch-medizinischem Interesse, insoferne die Milchfettzusammensetzung einer Amme, wie auch ENGEL[2]) durch systematische Untersuchungen am Dresdener Säuglingsheime direkt gezeigt hat, von der Fettbeschaffenheit der ihr verabreichten Nahrung abhängig ist. Die Bedeutung der Details der Nahrungsbeschaffenheit für das Wohlergehen des normalen Menschen wird ja sicherlich vom Laienpublikum im allgemeinen ganz bedeutend überschätzt, und es kommt für das gesunde, ausgewachsene Individuum mehr darauf an, daß es überhaupt etwas zu essen habe (— ein Postulat, das leider in dieser besten aller Welten nur sehr unvollkommen erfüllt erscheint —), als daß der Nahrung, woferne sie überhaupt genießbar ist, eine bestimmte Zusammensetzung zukommt. Wie oft habe ich die Geduld meiner die Medizin praktisch ausübenden Kollegen bewundert, welche sie den albernsten Diätfragen entgegenbringen,

---

[1]) WILLY 1889; STELLWAG 1890; HEINRICH 1891; KLIEN 1892; LEHMANN 1896; WINTERNITZ 1897; ROSENFELD 1898; BAUMERT und FALKE 1898; HENRIQUES und HANSEN 1899; CASPARI 1899; ENGEL 1906; GOGITIDSE, Zeitschr. f. Biol 1904, Bd. 45, S. 353; 1905, Bd. 46, S. 403; 1906, Bd 47, S. 475. W. CASPARI und H WINTERNITZ, Zeitschr f. Biol 1907, Bd. 49, S. 558; vergl die **Literatur** bei K. BASCH l. c. und A. MAGNUS-LEVY und L. F. MEYER l. c, S. 468.

[2]) ENGEL (Klinik Schloßmann), Arch. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 43, S. 194; Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905, Bd. 44, S. 352.

mit denen alte Weiber beiderlei Geschlechtes, von der Sorge um Angehörige oder das liebe Ich getrieben, auf sie einstürmen! Eine ganz andere Sache ist es nun mit der Säuglingsernährung. Hier ist wirklich peinlichste Sorge und Achtsamkeit am Platze. Es ist insbesondere auch wichtig, daß der Arzt sich vor Augen hält, daß der Säugling in bezug auf das ihm zugeführte Fett von der der Amme verabreichten Nahrung und der Zusammensetzung ihrer Fettdepots in unmittelbarer Abhängigkeit steht. Dies ist kein »Ammenmärchen«, sondern eine wissenschaftlich erhärtete Tatsache. So manche Ammenwechselmisere mag in letzter Linie mit der Biochemie der Fette zusammenhängen und es ist mit Recht das Postulat aufgestellt worden, einerseits durch Auswahl eines passenden Fettgemisches den Milchfettgehalt stillender Frauen konstant zu halten, andererseits aber auch durch entsprechende Fütterung von Kühen eine Milch herzustellen, deren Fett dem der Frauenmilch ähnlich ist[1]). Trotz des ungeheuren Umfanges des Milchliteratur, auf die ich hier nicht näher einzugehen vermag, bleibt noch viel Arbeit zu leisten, bevor man so weit sein wird, klar zu erkennen, inwieweit Rasse und Vererbung, Ernährungsweise, Geschlechtsfunktion, Jahreszeit, Kalorienbedarf des wachsenden Organismus usw. die Milchzusammensetzung beeinflussen[2]).

Entstehung von Milchfett aus den Kohlehydraten der Nahrung

Ein Teil des Milchfettes entsteht zweifellos auch aus den Kohlehydraten der Nahrung. So ergab z. B. ein Versuch an einer Kuh, die drei Monate lang mit fettarmem Futter (Heu und entfettetem Kornerfutter) gefüttert worden war, daß dieselbe in dieser Zeit etwa um 50 Pfund Fett mehr mit der Milch geliefert, als mit der Nahrung aufgenommen hatte. Dabei war aber das Tier viel fetter geworden, so daß die tatsächlich neugebildete Fettmenge sicherlich noch viel größer war. Die Größe des Eiweißzerfalles, gemessen an der Stickstoffausscheidung, war bei weitem nicht groß genug, um die Neubildung des Fettes irgendwie zu erklären, dessen Hauptmenge sicherlich aus den Kohlehydraten der Nahrung neu entstanden war[3]).

Niedere Fettsäuren in der Milch.

Neben den typischen hohen Fettsäuren (der Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure) sind in der Milch noch geringere Mengen niederer Fettsäuren enthalten, deren Vorkommen um so mehr Interesse verdient, als dasselbe einen sehr bedeutsamen und, so viel ich weiß, bisher wenig beachteten Hinweis auf die Art und Weise enthält, wie der physiologische Abbau hoher Fettsäuren im Organismus tatsächlich erfolgt. Es kann sicherlich kein Zufall sein, daß es gerade die normalen Fettsäuren mit gerader unverzweigter Kette und gerader Zahl von Kohlenstoffatomen sind, welche sich neben den hohen Fettsäuren in der Milch vorfinden[4]), nämlich die Myristinsäure C_{14}, die Laurinsäure C_{12}, die Kaprinsäure C_{10}, die Kaprylsäure C_8, die Kapronsäure C_6 und die Buttersäure C_4[5]). Auch sonst sind es (wenn wir die Säuren

---

[1]) ENGEL und PLAUT, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 898.

[2]) Vgl G. VON WENDT, Skandin Arch f Physiol. 1909, Bd 21, S. 89

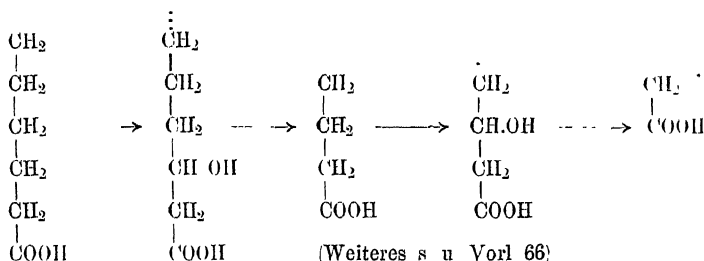
[3]) W. JORDAN und C. G. JENTER, New York Agric. Exp. Stat. Bulletin 1897

[4]) Das Butterfett enthält an Fettsäuren etwa 50% Palmitin-, Stearin- und Myristinsäure, 40% Ölsäure und 6—10% Laurin-, Kaprin-, Kapron- und Buttersäure, meist in Form von gemischten Triglyziden. Durch seinen Gehalt an Buttersäure von (3—4%) unterscheidet sich die Butter wesentlich von allen anderen Fetten. Ihr Schmelzpunkt liegt im Mittel bei 31°. Fütterung der Kühe mit Rüben macht die Butter hart, mit Rapskuchen weich. (H. OST, Lehrb. d chem Technol. 1922, 12. Aufl., S. 449.)

[5]) Die einzige mir bekannte scheinbare Ausnahme von dieser Regel, eine Angabe von Chevreul über das Vorkommen von Isobutylessigsäure

mit mehr als 3 C in Betracht ziehen), gerade die genannten normalen Fettsäuren mit paariger Kohlenstoffzahl, welche wir hier und dort an den verschiedensten Stellen aus dem Meere des Stoffwechsels auftauchen sehen[1]. Mir scheint das Vorkommen der normalen Säuren C_4, C_6, C_8, C_{10}, C_{12}, C_{14} in der Milch einen deutlichen Hinweis auf die Möglichkeit zu enthalten, daß dieselben durch oxydativen Abbau aus den typischen hohen Fettsäuren entstanden sein könnten, indem die lange Kette derselben im Sinne KNOOPS durch Oxydation in β-Stellung um je zwei Kohlenstoffatome allmählich gekürzt wird:

$$\begin{array}{ccccccccc}
 & & \vdots & & & & & & \\
CH_2 & & CH_2 & & & & & & \\
| & & | & & & & & & \\
CH_2 & & CH_2 & & CH_2 & & CH_2 & & CH_2 \\
| & & | & & | & & | & & | \\
CH_2 & \rightarrow & CH_2 & \dashrightarrow & CH_2 & \longrightarrow & CH.OH & \dashrightarrow & COOH \\
| & & | & & | & & | & & \\
CH_2 & & CH.OH & & CH_2 & & CH_2 & & \\
| & & | & & | & & | & & \\
CH_2 & & CH_2 & & COOH & & COOH & & \\
| & & | & & & & & & \\
COOH & & COOH & & & & & &
\end{array}$$

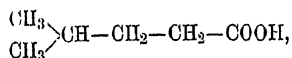
(Weiteres s. u. Vorl. 66.)

Für das Verständnis der Milchdrüsenfunktion ist es nicht ohne Bedeutung, daß die Milchdrüse als modifizierte Talgdrüse aufzufassen ist. Manche „niedere Säugetiere" (wie die Monotremen) besitzen statt der Milchdrüse eine große Zahl kleiner Hautdrüsen und die Neugeborenen lecken, statt zu saugen, die Bauchregion ab. Es ist daher von Interesse, daß im Sekrete der gewöhnlichen Talgdrüsen Kasein nachgewiesen worden ist.

Andererseits entspricht auch die Burzeldrüse der Wasservögel nach Entwicklung, Bau und Funktion einer modifizierten Talgdrüse. Das fettige Sekret derselben ist aber nach RÖHMANNS Untersuchungen nicht gewöhnliches Neutralfett, es handelt sich vielmehr größtenteils um Ester, in denen Fettsäuren an Oktadezylalkohol (der durch Reduktion aus Ölsäure und aus Stearinsäure erhalten wird) gebunden sind. Körperfremde Fette können, ebenso wie in die Milch, in das Sekret der Burzeldrüse übergehen[2].

Haptogenmembranen

Noch einige Worte über die alte Frage, in welcher Form sich das Fett in der Milch findet und von welcher Natur die viel umstrittenen Haptogenmembranen sind, welche die Fettkügelchen umgeben. Dieser Streit nimmt von den Beobachtungen ASCHERSONS aus dem Jahre 1840 seinen Ausgangspunkt und ist auch heutigen Tages noch nicht erledigt. Während der Physiker QUINCKE die Ansicht ausgesprochen hatte, daß die Hüllen der Fettkügelchen einfach aus einer durch Oberflächen-

---

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH-CH_2-CH_2-COOH,$$

sowie von Isovaleriansäure in der Kuhbutter, dürfte mit Rücksicht auf ihr ehrwürdiges Alter von fast 100 Jahren nicht sehr schwer ins Gewicht fallen. Vgl. W. R. RAUDNITZ l. c., S. 260.

[1] Auch die höheren, im Tierreiche auftretenden Fettsäuren, insoweit sie gut charakterisiert sind, sind paariger Natur (vgl. Vorl. 9, S. 107), so die (gleichfalls in der Kuhbutter und im Dermoidzystenfette gefundene) Arachinsäure C_{20}, die Gadoleinsäure C_{20}' aus Lebertran, die Lignozerinsäure C_{24} aus Gehirn, die Karnaubasäure C_{24} aus Wollfett und Nieren, die Zerotinsäure C_{26} und die Myrizinsäure C_{30}. Als Ausnahmen von dieser Regel wären die im Gehirne vorkommende Zerebronsäure $C_{25}H_{50}O_3$ und die im Wachse einer Blattlaus auftretende Psyllasäure $C_{33}H_{66}O_2$ zu nennen.

[2] F. RÖHMANN (Breslau), Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 5, S. 110.

spannung rings um die Fettkügelchen verdichteten Eiweißschicht bestehen, sind V. STORCH und viele andere Beobachter nach ihm (so W. VÖLTZ[1]) und H. BAUER[2]) für eine schleimige, bzw. feste Beschaffenheit der Haptogenmembran eingetreten, welche vielfach mit dem Stroma der roten Blutkörperchen verglichen worden ist VÖLTZ weist mit Nachdruck auf die Tatsache hin, daß, wenn durch eine Wassersäule gestiegene Milchkugelchen von der Wasseroberfläche abgeschöpft und zentrifugiert wurden, es regelmäßig in kurzer Zeit gelang, die Hüllen der Milchkügelchen zum weitaus größten Teil herunter zu zentrifugieren derart, daß sich dieselben als feste (nicht schleimige) Substanz am Boden ansammelten, wurde das Fett im Soxhletapparate entfernt, so blieben die Haptogenmembranen zurück. Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich die isolierten Hüllen von höchst unregelmäßiger Beschaffenheit. Die Analyse und Hydrolyse derselben (— es gelang aus je einem Liter Milch einige Dezigramme davon abzutrennen —) ergab, daß sie sehr viel Asche neben Eiweiß enthalten und nicht nur aus Kasein, sondern auch aus Kalksalzen von Fettsäuren u. dgl. bestehen[3]). Alles dies beweist aber meines Erachtens nicht, daß es sich um organisierte, in der Milch präformierte Gebilde handelt. Ich könnte mir ganz gut vorstellen, daß eine durch Oberflächenspannung um ein Fettkügelchen herum verdichtete Eiweißschicht gerade durch die Abtrennungsprozeduren (z. B. Aufsteigen durch eine Wasserschicht, Zentrifugieren) noch weiter verdichtet wird, derart, daß sie sich zu einem festen, abtrennbaren Gebilde aggregiert. Daß es in der adsorbierten Oberflächenschicht einer kolloidalen Lösung zu Koagulationserscheinungen kommen kann, ist wiederholt und speziell von KREIDL und LENK[4]) auch für die Milch betont worden.

Die Letztgenannten haben auch einen sehr einfachen Versuch angegeben, der, wie ich glaube, ganz entschieden gegen die organisierte Natur der Haptogenmembranen spricht. Bekanntlich basiert die Haptogenmembrantheorie auf der Tatsache, daß sich das Fett aus der Kuhmilch mit Äther nicht ausschütteln läßt und daß dies erst nach Zusatz von Kalilauge möglich wird; und zwar hat man dies so gedeutet, daß die Kalilauge die »Membran«, welche das Fettkügelchen einschließt und vor dem Zutritte des Äthers behütet, auflöst. Nun haben KREIDL und LENK[5]) gefunden, daß ein auf Löschkarton aufgetragener Milchtropfen sich infolge Kapillaradsorption in drei konzentrische Schichten trennen läßt in der zentralen Zone bleibt das suspendierte Fett zurück, in der mittleren Zone das unecht gelöste Kasein, während Wasser und echt gelöste Stoffe, wie der Zucker, am weitesten wandern und sich in dem äußersten Ringe finden. Handelt es sich um eine fettreiche Milch, so bleibt in der Mitte eine voluminöse Masse von butterartiger Beschaffenheit zurück, welche sich nunmehr (— und darauf kommt es mir an —) in Äther glatt löslich erweist Dieser Befund scheint mir mit der Annahme einer organisierten Natur der »Milchstromen« oder »Haptogenmembranen« durchaus unvereinbar zu sein Wir können uns doch unmöglich vorstellen, daß dieselben durch Verteilung der Milch im Löschpapier etwa von den einzelnen Fettkügelchen »abgezogen« werden. — Tatsächlich scheint die Sache so zu liegen, daß die Unlöslichkeit des Milchfettes im

[1]) W. VOLTZ (Zootechn. Institut, landw. Hochschule, Berlin), Pflügers Arch. 1904, Bd. 102, S. 373; Handb. der Biochem. 1910, Bd. 3, I, S 394.

[2]) H. BAUER (Inst. f. Molkereiwesen, Hochschule f. Bodenkultur, Wien), Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 32, S. 362.

[3]) E. ABDERHALDEN und W. VÖLTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59, S 13; BREDENBERG (Labor N. Zuntz), Abhandl. d. Agrikulturwissenschaftl. Ges. in Finnland, H. 4, Helsingfors 1912; refer. Zentralbl. f. d. ges Biol. 1912, Nr 2011.

[4]) A. KREIDL und E. LENK (Wien), Pflügers Arch. 1911, Bd. 141, S 558.

[5]) l. c. S. 543—649.

Äther mit der Anwesenheit ultramikroskopischer Kaseinteilchen in der Milch zusammenhängt. Nach R. LIESEGANG soll erst der Zusatz von Äther, der die Kaseinemulsion fällt, die Membranbildung künstlich hervorrufen. Setzt man Kalilauge zu, so findet der Äther keine Kaseinemulsion, sondern eine Kaseinlösung vor, kann also keine Membran mehr erzeugen. Die längst bekannte Tatsache, daß das Fett der Frauenmilch (zum Unterschiede von dem der Kuhmilch) direkt in Äther löslich ist, beruht (nach KREIDL und LENK)[1]) darauf, daß das Kasein in der Frauenmilch nicht in Form ultramikroskopisch sichtbarer Teilchen, vielmehr in Lösung vorhanden ist.

Milchzucker.

Milchzucker

Die Milch enthält reichliche Mengen von Milchzucker (Laktose, $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$). Dieser Zucker zerfällt durch Hydrolyse in Dextrose und Galaktose. Bei Einwirkung von Salpetersäure liefert er Schleimsäure $\begin{matrix} COOH \\ (CH.OH)_4 \\ COOH \end{matrix}$. Der Milchzucker ist ein spezifisches Produkt der Milchdrüse außer in der Milch (und etwa auch wohl in der Amnionflüssigkeit) wird er nur gelegentlich im Harne laktierender Frauen angetroffen. (Doch davon später! Vorl. 59). Der Milchzucker kann leicht als Nebenprodukt der Käsebereitung aus den Molken gewonnen werden: Nach Beseitigung des Eiweiß durch Hitzekoagulation kristallisiert er leicht aus dem Filtrate aus und wird nach Entfärbung mit Tierkohle rein erhalten. Da der Milchzucker Fehlingsche Lösung reduziert, kann er auf titrimetrischem Wege bestimmt werden. Der Organismus ist außerstande, unveränderten Milchzucker zu assimilieren; er muß ihn erst der Spaltung durch ein spezifisches Ferment, die Laktase, unterwerfen. Parenteral beigebrachter Milchzucker wird unverändert ausgeschieden. Von dem Vermögen des Organismus, Laktase bereitzustellen, soll bei Gelegenheit der Erörterung der Kohlehydratverdauung (Vorl. 54) noch die Rede sein. Für den Umstand, daß der Milchzucker in der Milchdrüse selbst entsteht, sprechen Beobachtungen, denen zufolge bei graviden Ziegen, denen man in der Gravidität die Milchdrüsen amputiert hat, nicht etwa Milchzucker, sondern die bereitgestellte Glukose in den Harn übertritt (Näheres s. Vorl. 59).

Der Milchzucker ist auch der Gärung fähig, wobei neben Alkohol auch Milchsäure, Bernsteinsäure und schleimige Substanzen auftreten können. Die gewöhnliche Bierhefe vermag Laktose nicht zu spalten; seiner Vergärung muß eine Spaltung durch Laktase vorangehen, welche sich allerdings in vielen Sproßpilzen und anderen Mirkroorganismen vorfindet.

Wie bekannt, haben sich die primitiven Menschen in keiner Richtung so talentvoll erwiesen, wie in der Erfindung berauschender Getränke. Die Bewohner der asiatischen Steppen haben sich nicht die Gelegenheit entgehen lassen, sich mit Hilfe von Milchbranntwein, den sie aus Kuhmilch (»Kefir«) sowie aus Stutenmilch (»Kumys«) zu bereiten wissen, zu betrinken und so angenehme Abwechselung in ihr vermutlich etwas monotones Dasein zu bringen. Harmloserer Art ist sicherlich das bulgarische Nationalgetränk Joghurt, da dabei nicht der Alkohol, sondern die Milchsäure im Vordergrunde steht. Wie Meister METSCHNIKOFF dem Meister

---

[1]) A. KREIDL und E. LENK (Verhandl. d. morpholog. physiol. Ges., Wien), Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, Nr. 12.

THANATOS mit Hilfe des Joghurt ein Schnippchen zu schlagen gedachte — davon habe ich Ihnen schon früher[1]) erzählt.

Verschiedene Milcharten.

Verschiedene Milcharten.

Um Ihnen einen Begriff von der Verschiedenheit verschiedener Milcharten zu geben, bitte ich Sie, einen Blick auf diese Tabelle[2]) werfen zu wollen.

	Wasser	Feste Bestandteile	Eiweiß	Fett	Zucker
Mensch . .	87,6%	12,4%	2,0%	3,7%	6,4%
Kuh	87,3 »	12,7 »	3,4	3,7 »	5,0 »
Ziege . .	86,9 »	13,1 »	3,8 »	4,1	4,5 »
Schaf .	88,6 »	16,4 »	5,2 »	6,2 »	4,2 »
Pferd	90,3 »	9,7 »	1,9 »	1,1 »	6,5
Esel . .	90,1 »	9,9	1,9	1,4	6,5
Renntier . .	67,7 »	32,3 »	10,9 »	17,1	2,8
Kamel .	86,5 »	13,4	4,0 »	3,1	5,6 »
Hund	77,0 »	23,0 »	9,7	9,3 »	3,1 »
Walfisch .	69,8 »	30,2 »	9,4 »	9,4	[illegible]

Mineralbestandteile der Milch.

BUNGE und ABDERHALDEN[3]) haben den Nachweis erbracht, daß sich die Mineralbestandteile in der Milchasche annähernd in derselben Relation vorfinden, wie im Körper der saugenden Tiere. Eine Ausnahmestellung nimmt allerdings das Eisen ein, von dem sich in der Milchasche etwa 6mal weniger findet, als in der Asche des menschlichen Säuglings. BUNGE hat dies in dem Sinne erklärt, daß der Säugling seinen Vorrat an Eisen, dessen er für sein Wachstum bedarf, bereits von der Plazenta aus auf seinen Lebensweg mitbekommt.

Von besonderem Werte für die Ernährung ist der hohe Calciumgehalt der Milch. Bereits bei früherer Gelegenheit (Vorl. 24) habe ich Ihnen auseinandergesetzt, wie schwer entbehrlich die Milch auch für die Ernährung des Erwachsenen ist· enthält doch ein Kilo Milch etwa 1,7 g Ca, während sich in der gleichen Gewichtsmenge Mehl nur 0,2 g, in Kartoffeln 0,3 g, in Fleisch auch nur 0,3 g Ca finden. Der Kalkbedarf von Milchkühen ist dementsprechend ein großer; er wird von STUTZER auf 10 bis 20 g $CaCl_2$ pro 100 kg Lebendgewicht geschätzt; dieser empfiehlt pro 100 kg dem Futter 2—4 g $CaCl_2$ zuzulegen (welches dem schwerlöslichen Calciumkarbonat oder Calciumphosphat vorzuziehen sei). Die Erfolge einer Kalkzulage auf den Milchertrag der Kühe sind übrigens im ganzen nicht sonderlich überzeugend[4]).

Das Calcium ist in der Milch teils als Phosphat, teils als Kaseinat vorhanden, in einem Komplexe, der auch Magnesium enthält. Die Phosphorsäure ist zum Teil auch an Kalium gebunden. Das Calcium, ebenso wie auch das Magnesium und das Kalium sind teilweise (etwa einem Drittel der Mineralbestandteile entsprechend) auch als Zitrate in der Milch vorhanden[5]).

---

1) Vorl. 5, S 64.

2) LÉON FREDERICQ, Wintersteins Handb d. vgl. Physiol. 1924, Bd. 2, S. 238—244.

3) E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 26; 1899, Bd. 27.

4) A. STUTZER, Die Verwendung von Calciumchlorid für die Ernährung von Tieren und Menschen. Paul Parey, Berlin 1919.

5) CH. PORCHER et A. CHEVALLIER, Lait 1923, Vol. 3; Chem Zentralbl. 1924, I, S. 2480.

Der verdienstvolle amerikanische Forscher EDWARD B. MEIGS vermochte zu zeigen, daß der nach wiederholtem Kalben oft abnehmende Milchertrag von Kühen durch Zulage von Natriumphosphat (Na_2HPO_4) zum Futter im Mittel um ein Drittel verbessert werden kann[1]).

Einfluß verschiedener Faktoren auf die Beschaffenheit der Milch.

Die Beschaffenheit der Milch ist von unzähligen bekannten und unbekannten Faktoren abhängig.

Von sehr großer Bedeutung ist natürlich der Eiweißgehalt der Milch. Aus folgender Tabelle[2]) ist der Zusammenhang der Wachstumsgeschwindigkeit neugeborener Tiere mit dem Eiweißgehalte der Milch deutlich zu ersehen.

	Mensch	Pferd	Rind	Schwein	Schaf	Hund	Katze
Zeit der Gewichtsverdoppelung des neugeborenen Tieres	180	60	47	18	10	8	9
Eiweiß in 100 Teilen Milch	1,9	2,3	4,0	6,9	7,0	8,3	9,5

EDWARDS B MEIGS[3]) hat kürzlich in systematischer Weise den Zusammenhang der Milchbeschaffenheit mit Fütterung und Blutzusammensetzung auf Grund des Eiweiß-, Aminosäuren- und Tryptophangehaltes studiert und gefunden, daß eine Herabminderung des Energiegehaltes der Nahrung und der Qualität sowie der Quantität ihrer Proteine den Milchertrag herabsetzt.

In welcher Weise der Hunger die Milch verändert, ist zuerst bei der Belagerung von Paris 1871, und dann leider an einem überreichen Materiale während des Weltkrieges studiert worden. Die Menge des Kaseins, der Fette und Kohlehydrate nimmt ab, diejenige des Laktalbumins zu und die Milch wird immer dünner. Das gleiche gilt im großen und ganzen auch für chronische Erkrankungen.

Von dominierender Bedeutung für die Beschaffenheit der Milch ist, wie ja allgemein bekannt, die Rasse und Vererbung.

Ich möchte noch erwähnen, daß allerhand körperfremde Bestandteile in die Milch übergehen können, so z. B. Gewürze, Morphin, Alkohol, Äther, Bitterstoffe u. dgl. — eine Tatsache, welche jede stillende Mutter und Amme wohl zu beherzigen hat.

Werden Milchziegen mit kleinen Joddosen (0,18 g pro Tag) behandelt, so geht Jod in die Milch über, während der Milchertrag und der Fettgehalt der Milch ansteigt[4]).

Auf viele andere vielumstrittene Fragen der Milchphysiologie, wie z. B. den Einfluß der Kastration auf den Milchertrag, die Vitamine und die unzähligen Fermente der Milch kann ich hier nicht eingehen. Bedenken Sie, daß es viele Lehrkanzeln und Laboratorien, Zeitschriften und dicke, vielbändige Handbücher gibt, die sich mit nichts anderem als der Milch befassen! So werden Sie begreifen, daß ich hier so wenig als auf anderen Gebieten so wahnwitzig sein konnte, »vollständig« sein zu wollen.

Frauenmilch.

Frauenmilch.

Wir müssen uns jetzt noch ein wenig mit der Frauenmilch und mit jenen Eigentümlichkeiten beschäftigen, welche diese von der Kuhmilch unterscheiden. Daß es für einen Säugling keineswegs gleichgültig ist, ob er mit Frauenmilch oder mit Kuhmilch ernährt wird, ist eine von Müttern und Ärzten hunderttausendfach und oft genug recht schmerzlich erprobte Tatsache. Das Problem, warum dem so sei, nimmt dementsprechend in der Kinderheilkunde einen ungeheuren Raum ein. Ohne auf dieses Problem näher eingehen zu können, möchte ich nur vom Standpunkte des Biochemikers aus einige Hauptpunkte in aller Kürze skizzieren.

---

1) E. B. MEIGS and J. E. WOODWARD, Journ. of dairy science 1921, Vol. 4, Ronas Ber. 9, p. 229.

2) PRÖSCHER, Zeitsch. f. physiol. Chem. 1897, Bd. 24, S. 285.

3) C. A. CARY and E. B. MEIGS, Journ. of Agricult. Research 1924, Vol. 29, Nr. 12.

4) NIKLAS, STROBEL und SCHARRER, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 170, S. 277.

Hinsichtlich der Reaktion ist zu bemerken, daß die Relation zwischen titrimetrisch feststellbarer Alkaleszens und Azidität in der Frauenmilch etwa 3 . 1, in der Kuhmilch aber 2 : 1 ist[1]). Die wahre Reaktion, wie sie elektrometrisch festgestellt werden kann, ist dagegen, wie beim Blute und vielen anderen Säften des Körpers, annähernd neutral[2]).

Ein Blick auf die Ihnen früher vorgeführte Tabelle belehrt uns darüber, daß die Frauenmilch wesentlich weniger Eiweiß (2,0% Mittel gegen 3,4%), dafür aber mehr Milchzucker (6,4% gegen 5,0%) enthält, als die Kuhmilch. Sie schmeckt süßer und man mutet wohl auch den Säuglingen die Fähigkeit zu, dies zur Kenntnis zu nehmen. Man hat vielfach in der Kinderpraxis diesen Unterschied dadurch auszugleichen versucht, daß man die Kuhmilch einerseits verdünnt, andererseits aber mit Milchzucker versetzt hat.

Die Relation Kasein Albumin verschiebt sich in der Frauenmilch zugunsten des letzteren.

Das Fett der Frauenmilch ist relativ arm an flüchtigen Fettsäuren. Die »Reichert-Meisslsche Zahl« (s. o. S. 108) beträgt in der Frauenmilch nur etwa $^1/_{10}$ derjenigen des Kuhmilchfettes[3]).

Der wichtigste Unterschied zwischen Frauen- und Kuhmilch bezieht sich aber auf die physikalisch-chemische Beschaffenheit des Kaseins.

Von der ultramikroskopischen Verschiedenheit der Frauen- und Kuhmilch[4]) war schon früher die Rede. Das Frauenmilchkasein ist unvergleichlich viel feiner zerteilt und ist viel schwerer durch Säuren fallbar, um so mehr als sich die Fällung im Säureüberschuß wieder löst. (Doch gelingt es[5]) immerhin, die Fällung zu bewirken, wenn man die Frauenmilch auf das 5fache mit Wasser verdünnt, auf je 100 ccm Milch 60 bis 80 ccm $n/_{10}$ Essigsäure zugefügt, einige Stunden abkühlt, umschüttelt und einige Minuten auf 40° erwärmt.)

Das Labferment bringt das Kasein der Kuhmilch in groben, derben Flocken zur Gerinnung; in Frauenmilch ist die Gerinnung meist eine sehr feinflockige. Indem man die Befunde im Kälbermagen auf den menschlichen Säuglingsmagen übertragen hat, ist man früher zu ganz verzerrten Vorstellungen gelangt. Bei der Sektion saugender Kälber hat man gelegentlich den ganzen Magen von einem derben Milchabgusse erfüllt gefunden, und meinte nun, beim Säuglinge werde dem auch so sein. Davon ist nun aber gar keine Rede! Die Milch im menschlichen Säuglingsmagen bleibt, wie auch die Röntgenuntersuchung in vivo dargetan hat (von seltenen pathologischen Ausnahmefällen abgesehen), flüssig. Man hat die Schwerverdaulichkeit des Kuhkaseins aus dieser groben Ausflockung erklären wollen. — Das war sicherlich naheliegend und ganz logisch. Aber eingehende Stuhluntersuchungen[6]) haben gelehrt, daß der Säuglingsdarm schließlich auch mit dem Kasein der Kuhmilch ganz gut fertig wird und es bis auf einige wenige Prozente auch wirklich resorbiert. Es ist also nicht ganz leicht einzusehen, was man mit der feinen Vorlabung der Kuhmilch (durch »Pegnin«) eigentlich erzielen wollte. Es wäre denn,

1) Caurant.
2) Foà, Davidson,
3) Laves,
4) Kreidl und Neumann l. c.
5) Nach Engel
6) P. Müller, Rubner und Heubner,

daß man sich etwa vorstellen wollte, daß das grobgelabte Kasein allzu lange im Magen liegen bleibt und dadurch vielleicht zu bakteriellen Zersetzungsvorgängen Anlaß gibt. Doch sind das dunkle und vieldeutige Dinge.

Ich möchte Sie nur noch darauf aufmerksam machen, daß die Kuhmilch etwa 6mal mehr Kalk enthält (0,20% CaO), als die Frauenmilch (0,033% CaO)[1]; doch scheint der letztere Kalk besser ausgenützt zu werden.

Bezüglich alles weiteren aber bitte ich Sie um die Erlaubnis, Sie auf die Handbücher der Kinderheilkunde verweisen zu dürfen.

Kolostrum

Das Kolostrum, d. i. die unreife Milch, zeichnet sich durch ihren viel größeren Reichtum an koagulablem Eiweiß aus; schon einige Tage nach der Entbindung nimmt der Gehalt an hitzegerinnbaren Eiweißkörpern ebenso wie die Zahl der »Kolostrumkörperchen«, kernhaltiger mit Fetttröpfchen erfüllter Zellen, ab So ist z. B. bei einer Analyse frischen Frauenkolostrums 4,9% Kasein, 5,3% Globulin und 1,5% Albumin gefunden worden[2]. Da nun Kasein nur etwa 1½%, Globulin aber etwa 3% Tryptophan enthält[3], wird der hohe Tryptophangehalt des Kolostrums verständlich. Es könnte ja immerhin sein, daß die Natur ein besonderes Interesse daran hat, den jungen Erdenbürger während seiner ersten Lebenstage reichlich mit diesem unersetzlichen Stoffe auszustatten.

---

1) Söldner und Camerer,
2) Sutherest, Chemical News 1902, Vol 86, p 1.
3) O Fürth, E Nobel, F Lieben,

XXXIV. Vorlesung.

Die Nebennieren. I.

In der heutigen Vorlesung soll von den Nebennieren die Rede sein. Damit betreten wir wieder das Gebiet jener Erscheinungen, welche mit dem Begriffe der »inneren Sekretion« zusammenhängen, eines viel mißbrauchten Schlagwortes, welches im Laufe des letzten Dezenniums zu einer gewaltigen Popularität gelangt ist Dasselbe bezieht sich auf die Funktion einiger Organe, deren physiologische Rolle und Bedeutung, ungeachtet eines großen Aufwandes von Mühe und Arbeit, in tiefes Dunkel gehüllt ist. »Denn eben wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zur rechten Zeit sich ein«; — so sprach einmal ein weiser Mann, der zwar von »inneren Sekretionen« noch nichts ahnte, dafür aber über manche andere Dinge um so besser Bescheid wußte.

Versuchen wir es denn, uns zunächst die wichtigsten Punkte klar zu machen, die in Bezug auf die Erforschung der Physiologie der Nebenniere[1]) bisher zu verzeichnen sind.

Interrenal- und Adrenalsystem.

Da ist zunächst die Tatsache hervorzuheben, daß die Nebennieren, wie BIEDL[2]) in seinem wertvollen und lehrreichen Werke über »Innere Sekretion« auseinandersetzt, weder morphologisch noch genetisch, weder physiologisch noch pathologisch einheitliche Organe, vielmehr aus der Vereinigung von zwei verschiedenen, voneinander unabhängigen Organsystemen hervorgegangen sind. Organe, die den Nebennieren der Säugetiere an die Seite zu stellen sind, finden sich, mit Ausnahme des Amphioxus, innerhalb der ganzen Wirbeltierreihe. Es scheint, daß bei allen tiefer als die Lurche stehenden Wirbeltieren, z. B. bei den Selachiern, an Stelle der Nebennieren zwei vollkommen getrennte Organsysteme sich finden: Das aus dem Mesoderm stammende, der Nebennierenrinde analoge »Interrenalsystem« einerseits und das dem Nebennierenmarke gleichwertige »Adrenalsystem«, welches gemeinsam mit dem Sympathikus sich von einer ektodermalen Anlage herleitet »Die Entstehung der Nebenniere ist nur ein späterer Abschnitt der Entwicklungsgeschichte beider Systeme, der letzte genetische Vorgang, bei welchem eine Vereinigung von Interrenal- und Adrenalgewebe stattfindet . . . Die vergleichende Embryologie erbringt somit den genetischen

---

[1]) **Ältere Literatur über die chemische Physiologie der Nebenniere:** SWALE VINCENT, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd 9, S. 451—586 — R. HIRSCH, Handb. d Biochemie 1910, Bd. 3, I, S. 308—331. — H. BORUTTAU, Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2, II, S. 18—35 und Ergänzungsbd. 1910, S 131—141. — A. BIEDL, Innere Sekretion, Verl. von Urban v. Schwarzenberg 1913 II. Teil, S. 1—76. — G. BAYER, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. pathol. Anat. 1910, Bd. 14. — O. v FÜRTH, Biochem. Handlexikon 1910, Bd. 5, S. 495—503.

[2]) A. BIEDL, Innere Sekretion, — vgl. auch SWALE-VINCENT, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd 9, S. 510—520.

Beweis für zwei selbständige Nebennierensysteme im Tierkörper, zeigt aber andererseits eine in der Phylogenese stetig zunehmende und inniger werdende Vereinigung derselben. Angesichts dieser Tatsache taucht die Frage auf, ob durch diese Verschmelzung nur ein morphologisch einheitliches Organ entstanden ist, oder ob wir in der Verbindung der zwei heterogenen Systeme auch den Ausdruck einer engeren funktionellen Zusammengehörigkeit beider und in der Nebenniere vielleicht eine funktionelle höhere Organeinheit erblicken sollen.«

Das »Adrenalgewebe« erscheint durch seine Fähigkeit, Adrenalin oder Suprarenin, den charakteristischen Bestandteil des Nebennierenmarkes, zu produzieren, ausreichend gekennzeichnet. Der Nachweis desselben kann leicht auf physiologischem oder auf morphologischem Wege erfolgen, auf ersterem durch Prüfung auf eine blutdrucksteigernde Wirkung der Extrakte bei intravenöser Injektion. (So ist z. B. die Natur der Suprarenalkörper von Selachiern sowie diejenige des »Zuckerkandlschen Organes« durch BIEDL und WIESEL[1]) zweifellos festgestellt worden.)

Der histologische Nachweis beruht auf der Eigenschaft des Suprarenins, eine Lösung von Kaliumbichromat unter Braunfärbung zu reduzieren. Über die Verbreitung und Bedeutung des »chromaffinen Gewebes« sind wir insbesondere durch die schönen Untersuchungen von ALFRED KOHN unterrichtet worden. Die Säugetiere allein von allen Tieren besitzen ein ganz von »Rindensubstanz« umgebenes Nebennierenmark[2]). KOHN ist der Meinung, daß das Mark nichts anderes ist als wie eine in die »Nebennierenrinde« eingeschlossene Gruppe chromaffiner Zellen. Eine auffallende Masse chromaffinen Gewebes kann z. B. beim Hunde nachgewiesen werden, wenn man die Eingeweide aus der Bauchhöhle entfernt und die freigelegten retroperitonealen Gebilde mit Kaliumbichromat durchtränkt. Das »Paraganglion aorticum«[3]) von KOHN offenbart sich bei dieser Behandlung als ein dunkelbrauner welliger Streifen, welcher sich vorne an der Bauchaorta hinzieht[4]). Beim Neugeborenen scheint das chromaffine Gewebe erhöhte Bedeutung zu besitzen. Das Nebennierenmark ist bei ihm stark entwickelt, auch findet sich am Ursprunge der Arteria mesenterica inferior ein stark entwickeltes »Zuckerkandlsches Organ«, das vorwiegend aus chromaffinen Zellen besteht. Beim Erwachsenen atrophiert das Organ früher oder später. Chromaffines Gewebe findet sich ferner am Herzen in der Nähe der linken Coronararterie zuweilen in großen Mengen angehäuft[5]). Auch die Karotisdrüse besteht aus Gruppen chromaffiner, von Nervenfasern durchsetzter Zellen usw. Es scheint, daß diese »Paraganglien« nach Exstirpation der Nebenniere sowie nach krankhafter Degeneration derselben unter Umständen hypertrophieren können, und es liegt nahe, an eine vikariierende Tätigkeit derselben zu denken. Jedenfalls machen es diese Verhältnisse verständlich, daß auch, falls die sekretorische Tätigkeit des chromaffinen Apparates eine lebenswichtige Rolle zu erfüllen haben sollte, die Exstirpation der Nebennieren nicht den Tod des Versuchstieres notwendigerweise zur Folge haben muß.

Bei den niederen Fischen erscheint das Interrenalsystem vom Adrenalsystem räumlich gesondert. Bei den Teleostiern findet sich anscheinend die erste Andeutung einer Vereinigung beider Organe zur

---

1) A. BIEDL und J. WIESEL (Inst. f. allgem. u. experim. Pathol. Wien), Pflügers Arch. 1902, Bd. 91, S. 435.

2) Vgl. SWALE-VINCENT, l. c. S. 515.

3) Nach R. H. KAHN (Pflügers Arch. 1912, Bd. 147) enthält das Paraganglion aorticum beim Hunde etwa $1/12$ bis $1/30$ der Adrenalinmenge die im Nebennierenmarke enthalten ist.

4) SWALE-VINCENT, l. c. S. 517.

5) J. WIESEL, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Bd. 19, S. 723.

»Nebenniere«. Diese ist bei Amphibien segmentiert und auch beim menschlichen Embryo ist eine derartige Segmentierung deutlich markiert. Bei den Vögeln ebenso wie bei den Schnabeltieren ist das Organ flächenhaft ausgebreitet. Es gibt Menschen mit Hemmungsbildungen, bei denen Rinde und Mark gesondert sind.

Ganz unverkennbar sind die Beziehungen des Interrenalsystemes zu dem Genitalapparate[1]. Dieselben ergeben sich schon aus seinem embryologischen Zusammenhange mit der Urogenitalanlage, ferner aus dem Zusammentreffen einer Hypertrophie mit derjenigen der Genitalorgane. Mein Institutskollege WALTER KOLMER fand so eklatante histologische Veränderungen in bezug auf die Lipoide im Zusammenhange mit den sexuellen Phasen, insbesondere auch das Auftreten zahlreicher Karyokinesen in der Nebennierenrinde trächtiger Tiere, daß man durchaus berechtigt ist von »sekundären Geschlechtscharakteren« der letzteren zu reden. Hypernephrome der Nebennierenrinde im Kindesalter können mit sexueller Fruhreife und Anomalien der Behaarung einhergehen (Bartwuchs bei Kindern u. dgl.), vielfach auch mit abnormem Fettansatz. (Man hat diesen Symptomenkomplex als »Hirsutismus« bezeichnet.) Nach Kastration hat man eine Hypertrophie der Rindensubstanz beobachtet. Auch aus Beobachtungen an Tumoren der Nebennierenrinde ist geschlossen worden, daß diese einen mächtigen Einfluß auf die Geschlechtssphäre und das Wachstum ausubt. Eine Hypertrophie der Nebennierenrinde ist auch nach Unterbindung des Ductus pancreaticus bemerkt worden[2].

Die »Lipine« der Nebennierenrinde (Cholesterin, Phosphatide) sind vielfach studiert worden, wobei, soweit ich ersehe, viel Literatur und wenig Erkenntnis zutage getreten ist.

Höchst interessant ist die Entdeckung des um die Erforschung der Nebennierenchemie sehr verdienten amerikanischen Pharmakologen JOHN J. ABEL[3], derzufolge in der Parotis der auf Jamaika vorkommenden Kröte Bufo agua so reichlich Adrenalin enthalten ist, daß das Sekret einer 5%igen Lösung davon entspricht[4].

Konstitution des Suprarenins.

Die Frage nach der chemischen Konstitution des blutdrucksteigernden Bestandteiles der Nebenniere ist nunmehr gänzlich abgeschlossen. Nachdem OLIVER und SCHAFER in London im Jahre 1895 die merkwürdige blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenextraktes entdeckt hatten, ist die Frage nach der Natur des außerordentlich zersetzlichen Bestandteiles von vielen Seiten her in Angriff genommen

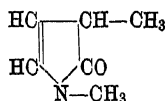
---

[1] Vgl. diesbzügliche Literatur: RAHEL HIRSCH, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 9, S 260—262. — H GIDEON WELLS, Chemical Pathology, 5. Aufl 1925, p. 704—706 — W. KOLMER, Pflugers Arch. 1912, Bd. 144, S 361. — W. FALTA, Wiener klin. Wochenschrift 1925, Nr 24

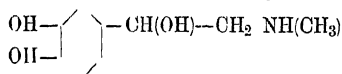
[2] TOMITSU, Mitteil. pathol. Inst. Sendai 1921.

[3] J. J. ABEL und D. J. MACHT (Baltimore), Journ. of Pharmacol. 1911, Vol. 4, p. 319.

[4] Dieser Befund hat H HANDOVSKY Arch. f. exp Pharm., Bd. 86, S 138) veranlaßt, das Hautdrüsensekret von 1000 gewöhnlichen Kröten zu verarbeiten. Es fand sich darin aber kein Adrenalin, sondern ein (bereits von BERTRAND und PHYSALIX beschriebenes Alkaloid (»Bufotenin«) von blutdrucksteigernder Wirkung und nicht sicher bekanntem Aufbau, vielleicht

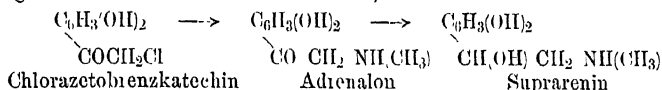
```
HC═══CH—CH3
 ‖    |
HC\  /CO
   N—CH3
```

worden. Ich habe seinerzeit fur diese Substanz, die von mir in HOFMEISTERS Laboratorium (wie spater der Vergleich mit dem kristallisierten Präparate ergeben hat) frei von nachweisbaren Beimengungen dargestellt worden war, die Bezeichnung »Suprarenin« vorgeschlagen. Der letzte Schritt zur Reindarstellung ist jedoch erst TAKAMINE und ALDRICH (1901) gelungen, als sie fanden, daß die Substanz, welche sie »Adrenalin« nannten, aus konzentrierten Lösungen durch Ammoniak in kristallinischer Form abgeschieden werden kann. Damit war fur die weitere Forschungsarbeit eine feste Grundlage gegeben. Heute gehört die lange Kette von Streitfragen und Irrtümern, welche sich an die Erforschung des Suprarenins geknüpft hatte, längst der Vergangenheit an. Innerhalb eines einzigen Dezenniums ist der muhevolle Weg, der von der Entdeckung der physiologischen Bedeutung dieser Substanz zu ihrer fabriksmaßigen synthetischen Darstellung geführt hat, durchmessen worden[1], und heute zweifelt niemand mehr daran, daß dem Suprarenin die Formel

$$(OH)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2\,NH(CH_3)$$

zukommt.

Synthese des Suprarenins.

Die Synthese des Suprarenins ist in der Weise bewerkstelligt worden, daß ein durch Umsetzung von Chlorazetobrenzkatechin mit Methylamin entstehendes Keton (das Adrenalon) mittels Aluminiumspanen in Gegenwart von Merkurisulfatlosung zum Alkohol reduziert worden ist[2])

$$C_6H_3(OH)_2COCH_2Cl \longrightarrow C_6H_3(OH)_2CO\,CH_2\,NH(CH_3) \longrightarrow C_6H_3(OH)_2CH(OH)\,CH_2\,NH(CH_3)$$

Chlorazetobrenzkatechin — Adrenalon — Suprarenin

Bereits das Adrenalon zeigt die charakteristische Blutdruckwirkung, dieselbe wird jedoch durch Reduktion des Ketons zum Alkohol um ein Vielfaches verstarkt

In bezug auf die recht schwierige Reduktion des Adrenalons zu Adrenalin scheint ein neues katalytisch-elektrolytisches Verfahren[3]) einen wesentlichen Fortschritt zu bedeuten Die wässerige Adrenalinlösung wird mit etwas Palladiumchlorur versetzt und der Elektrolyse unterworfen (wobei eine Palladiumelektrode als Kathode, eine in einer mit HCl gefullten Tonzelle befindliche Nickelelektrode als Anode dient). Man kann so innerhalb einer halben Stunde 10 g Adrenalon mit fast quantitativer Ausbeute reduzieren

Auf synthetischem Wege gelangt man zunächst zu dem razemischen dl-Suprarenin. Die Spaltung desselben gelingt durch Überfuhrung in das Bitartrat, da die beiden optisch-aktiven Komponenten eine sehr verschiedene Löslichkeit in Methylalkohol aufweisen[4]). Das natürlich vorkommende Suprarenin ist linksdrehend. Das künstlich gewonnene d-Suprarenin ist bedeutend schwächer wirksam als das l-Suprarenin[5])

[1]) Vgl. insbes. die Arbeiten von MOORE, S. FRANKEL, MUHLMANN, GURBER, FURTH, ABEL, METZGER, ALDRICH, TAKAMINE, PAULY, JOWETT, BERTRAND, FRIEDMANN u a. (**Literaturverzeichnis** bei O. v FURTH, Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 2, S 1 und Biochem Handlexikon 1911, Bd. 5, S. 495—503. — SWALE-VINCENT l. c und G. BAYER l. c.).

[2]) STOLZ, Ber d. deutsch. chem. Ges. 1904, Bd 37, S 4149. Farbwerke vorm. Meister, Lucius und Brüning. Deutsches Reichspatent Klasse 129, Nr. 152814, 155652 und 157300 — E. FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 6, S. 92; 1906, Bd. 8, S. 95.

[3]) F. ISHIWARA, Ber. d d. chem. Ges 1924, Bd. 57, S. 1125.

[4]) FLÄCHER, Z. f. physiol Chemie 1908, Bd 58, S. 189.

[5]) E ABDERHALDEN mit F. MÜLLER, THIES, SLAVU, Z. f physiol. Chemie 1908, Bd 58, S. 185; Bd 59, S. 22, 129. — CUSHNY, Journ. of Physiol. 1908, Bd. 37, S. 130. — Diese allgemein anerkannte Tatsache wird neuerdings allerdings von ISHIWARA (l c.) bezweifelt: »Früher hat man bei der Prüfung der Wirkung des Adrenalins den Blut-

Bildung des Suprarenins im Organismus

Die Art, wie das Suprarenin im Organismus entsteht, ist gänzlich unbekannt. Es liegt dabei natürlich am nächsten, an die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküles zu denken.

Behauptungen, denen zufolge Suprarenin bei Autolyse von Nebennieren in Gegenwart von Tyrosin, Brenzkatechin oder Trytophan auf fermentativem Wege neu gebildet werden sollte[1], sind durchaus unsicherer Natur und teilweise bereits direkt widerlegt[2], das gleiche gilt für Angaben über das Vorkommen eines »Proadrenalins« in der Rindensubstanz der Nebenniere.

GUGGENHEIM hat in den Fruchtschalen der Keimlinge von Vicia faba das Dioxyphenylalanin $\begin{matrix} OH- \\ OH- \end{matrix}$ C_6H_3 $-CH_2-CH\,NH_2-COOH$ aufgefunden.

Es wäre immerhin nicht unmöglich, daß diese Substanz (auch Dopa genannt), welche vielleicht bei der Bildung der Hautpigmente eine Rolle spielt (s. o. Vorl 25) unter Kohlensäureabspaltung, Oxydation und Methylierung in Adrenalin übergehen könnte.

Tatsache ist ferner, daß, nach einer interessanten Beobachtung meines Freundes KARL SPIRO[3], Tyrosin durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Ferrosulfat als Katalysator mit der größten Leichtigkeit in ein Brenzkatechinderivat umgewandelt wird, wir könnten uns sehr wohl vorstellen, daß irgendein Oxydationsferment im lebenden Organismus dasselbe leistet.

Chemisches Verhalten des Suprarenins (Adrenalins).

Das natürliche Adrenalin oder Suprarenin ($C_9H_{13}NO_3$) ist linksdrehend, kristallisiert in farblosen, mikroskopischen Prismen, Rhomben und Nadeln, die meist zu zierlichen Rosetten angeordnet sind Es ist wenig löslich in Wasser, noch schwerer in Alkohol, ganz unlöslich in Äther, leicht löslich ist es in Säuren und Alkalien. Eine Adrenalinlösung wird in charakteristischer Weise von konzentriertem Ammoniak, nicht aber von Alkaloidfällungsmitteln niedergeschlagen. Das Adrenalin wird ferner von einer ammoniakalischen Blei- oder Zinklösung gefällt. Die beiden in Nachbarstellung befindlichen Hydroxyle stempeln das Adrenalin zu einer sehr labilen, leicht oxydabeln Substanz· eine Adrenalinlösung reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte. Auch viele andere Metallsalzlösungen, z. B. Goldchlorid werden von Adrenalin reduziert.

Das Adrenalin ist, ebenso wie andere Brenzkatechinderivate, durch eine sehr schöne Farbenreaktion mit Eisenoxydsalzen (VULPIANS Reaktion) ausgezeichnet: Mit einer verdünnten Eisenchloridlösung gibt es in saurer Lösung eine smaragdgrüne, in alkalischer Lösung aber eine karminrote Färbung.

---

druck zum Maßstabe genommen, was natürlich ungenau ist Bei Anwendung der viel feineren Methode TRENDELENBURGS zeigte sich, daß das linksdrehende Adrenalin nicht, wie man bisher annahm, viel stärker als das rechtsdrehende wirkt« Es ist aber doch recht auffallend, daß das d-Adrenalin auch dem Gaswechsel von Warmblütern gegenüber 10mal weniger wirksam ist, als das l-Adrenalin (E. ABDERHALDEN und E. GELLHORN, Pflügers Arch 1925, Bd. 210, S 462.

[1]) HALLE, Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 8, S 276. — ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN, C. R. Soc. e Biol. 1905—1906. — H. BORUTTAU, Zentralbl. f Physiol. 1907, Bd. 21, S 474.

[2]) G. BAYER, Biochem Z. 1909, Bd. 20, S. 178. — A. J. EDWINS and P. P. LAIDLOW, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 40, S 275.

[3]) K. SPIRO, Zeitschr. f. analyt. Chemie 1915, Bd. 55, S 345.

Sehr zahlreiche Oxydationsmittel geben ferner mit Adrenalin schön rosenrote, dann braunrote Färbungen; so Jod und jodsaure Salze, Goldchlorid, Sublimat, Ferrizyankalium, Osmiumsäure, Titansäure, Natriumnitrit, Kaliumpermanganat, -persulfat und -bichromat. Die letztere Reaktion ist insofern bedeutungsvoll, als sie den Anatomen zur Entdeckung der »chromaffinen Gewebe« verholfen hat[1]).

Darstellung des Suprarenins

Die Darstellung des Adrenalins erfolgt am besten nach dem Verfahren des Japaners TAKAMINE. Nach einer von mir angegebenen Modifikation[2]) dieses Verfahrens ist es zweckmäßig, derart vorzugehen, daß man die frischen Nebennieren zerkleinert und mit angesäuertem Wasser unter Zusatz von Zinkstaub auskocht. Die filtrierte Extraktionsflüssigkeit wird im Vakuum und Kohlensäurestrome stark eingeengt und mit dem mehrfachen Volumen von Methylalkohol gefällt. Sodann wird das Filtrat mit neutralem Bleiazetat ausgefällt. Man befreit nunmehr die Flüssigkeit durch Schwefelwasserstoff und Vakuumdestillation im Kohlensäurestrome von Blei und Alkohol. In der stark eingeengten Flüssigkeit kann nunmehr die Kristallisation des Adrenalins durch Zusatz von konzentriertem Ammoniak eingeleitet werden. Ist es erst einmal gelungen, die Kristallkugeln des rohen Adrenalins abzutrennen, so können dieselben durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Fällen mit Ammoniak nach Herzenslust umkristallisiert werden.

Quantitative Bestimmung des Suprarenins

Die schönen Farben- und Reduktionsreaktionen des Adrenalins bieten zweifellos sehr günstige Vorbedingungen für eine exakte Bestimmung. So habe ich schon vor vielen Jahren ein brauchbares kolorimetrisches Bestimmungsverfahren ausgearbeitet, das auf der Vulpianschen Reaktion beruht, d. h. auf der prächtigen Karminfärbung, welche eine Suprareninlösung bei Gegenwart von Eisensalzen und bei alkalischer Reaktion annimmt[3]). Auf die analoge schöne smaragdgrüne Färbung, welche bei saurer Reaktion eintritt, hat später BATTELLI[4]) ein Bestimmungsverfahren gegründet. Französische Autoren[5]) basierten ein solches auf der Rosafärbung, welche Suprareninlösungen bei Jodeinwirkung annehmen: sie versetzten die zu untersuchende Flüssigkeit mit Jodlösung, fügten Stärke hinzu, beseitigten den Jodüberschuß mit Hyposulfit und verglichen schließlich die entstandene Rosafärbung kolorimetrisch mit einer analog behandelten Standardlösung von bekanntem Suprareningehalte.

Es sind auch einige neue Modifikationen dieses Vorganges empfohlen worden: Oxydation mit einer Braunsteinsuspension und kolorimetrischer Vergleich mit einem Standardgemenge von Kobaltchlorid und Goldchlorid[6]). — Oder Oxydation mit Kaliumjodat in salzsaurer Lösung[7]) — Oder man fügt zu einer wässerigen Adrenalinlösung eine geringe Menge Jodtinktur hinzu, sodann, nachdem die zuerst aufgetretene Jodfärbung verschwunden ist, noch etwas Natriumpersulfatlösung, worauf die Färbung wieder zum Vorschein kommt. Die Empfindlichkeit dieser Reaktion soll größer sein, als diejenige irgendeines anderen Vorganges und 1:2 Millionen betragen[8]).

---

[1]) **Literatur über Reaktionen des Adrenalins:** N. C. BORBERG (Kopenhagen), Skandin. Arch. f. Physiol. 1912, Bd. 27, S. 343, Bd. 28 S. 91.
[2]) O. v. FÜRTH, Sitzungsber. d. Akad. Wien, Math.-naturw. Klasse 1903, Bd 112 III.
[3]) O. v. FÜRTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 29, S. 115.
[4]) F. BATTELLI, C. R. Soc. de Biol. 1902, Bd. 54, S. 571.
[5]) ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN, C. R. Soc. de Biol. 1906, Bd. 57, S. 301.
[6]) A. SEIDELL, Journ. of biol. Chem. 1913, Vol. 15, p. 197.
[7]) W. L. SCOVILLE, Journ. Ind. and Engin. Chem. Vol. 12, p. 769; Chem. Centralbl. 1920 IV, S. 669.
[8]) E. MORESCHI, Gazz. med. Ital. 1913, p. 41, 51. — Jahresber. f. Tierchemie 1913, S. 486.

Schließlich wäre noch das Folinsche Verfahren zu erwähnen. Dieses beruht darauf, daß die Phosphorwolframsäure ähnlich wie durch Harnsäure auch durch Adrenalin unter Blaufärbung reduziert wird[1]).

Daß auch die physiologischen Methoden des Suprareninnachweises[2]), auf die ich später noch zurückkommen werde, sehr wertvolle Dienste leisten können, ist allgemein bekannt. Es gilt dies sowohl für den kymographischen Nachweis der Blutdrucksteigerung, als auch für die Meyersche Arterienstreifenmethode, die Läwensche Durchströmungsmethode, und die (aus dem Gottliebschen Laboratorium hervorgegangene) Prüfung am überlebenden Uteruspräparate, für die Bestimmung am Darmpräparate, die auf einer spezifischen Hemmung des Darmes beruht und die noch in einer Verdünnung von 1:400 Millionen wirksam sein soll, sowie für die Froschbulbusmethode. Der Umstand jedoch, daß die Spezifität derartiger Reaktionen vielfach bedeutend überschätzt und alles, was etwa die Pupille eines enukleierten Froschbulbus mydriatisch macht, ohne weiteres als Suprarenin angesprochen worden ist, hat so manchen Irrtum verschuldet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Blutserum Substanzen enthält, die nicht nur der Froschpupille, sondern auch dem überlebenden Uterus usw. gegenüber sich ähnlich wie Adrenalin verhalten[3]).

Exstirpation der Nebennieren

Falls die innere Sekretion der Nebennieren wirklich, wie es den Anschein hat, einen so mächtigen Einfluß auf den Blutdruck ausübt, muß man wohl von vornherein erwarten, daß die Exstirpation der Nebennieren als ein folgenschwerer Eingriff zu betrachten sei. Seitdem Brown-Séquard im Jahre 1856 aus seinen Versuchen den Schluß gezogen hatte, daß der Wegfall beider Nebennieren innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt, wird in einer schier endlosen Literatur, auf die ich hier nicht genauer eingehen möchte, die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebenniere erörtert, ohne daß man bisher zu einer endgültigen Einigung gelangt wäre.

---

1) O. Folin, W. B. Cannon and W. Denis, Journ. of biol. Chem. 1912, Vol. 13, p. 477. — W. Autenrieth und H. Quantmeyer, Münchener med. Wochenschr. 68, S. 1007. — M. Takata, Tohoku Journ. of exper. Med. 1920, Vol. 1, p. 460. — S. Kodoma, (Sendai), Tokyo Journ. of Biochem. 1922, Vol. 1 p. 281. — H. Maiweg, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 134, S. 292.

2) **Literatur u. physiolog. Methoden der Suprareninschätzung:** R. Gottlieb und J. M. O'Connor, Abderhaldens Arbeitsmeth. 1912, Bd. 6, S. 585—603.

3) Vgl. P. Trendelenburg, Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 63, S. 161. — E. Broking und P. Trendelenburg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 103, S. 168. — O'Connor (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Münchener med. Wochenschr. Juli 1911, Bd. 58, S. 1439.

Die fördernde Wirkung des Blutserums auf den Tonus und die peristaltischen Bewegungen sympathisch innervierter Organe rührt anscheinend zum größeren Teile nicht von Adrenalin her (Falta und Flemming, München. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50). — Die Irrtümer lassen sich (nach Stewart) vielleicht einschränken, wenn man einerseits die Kontraktion glatter Muskeln des Uterus oder der Gefäße, andererseits aber die spezifische Darmhemmung berücksichtigt.

Nach O'Connor (Arch. f. exper. Path. 1912, Bd. 67) soll nun Nebennieren-Venenblut wirklich Adrenalin enthalten (etwa in der Konzentration von 1 bis 5 Millionen). Das Blut peripherer Gefäße soll dagegen frei von Adrenalin sein. Frisches Blut oder Plasma sei unwirksam; anscheinend treten erst bei der Gerinnung, — vielleicht durch Zerfall von Blutplättchen, vasokonstriktorisch wirksame Substanzen (Imidazolyläthylamin ? ?) im Blute auf, welche, zum Unterschiede von wirklichem Adrenalin, durch Sauerstoffdurchleitung bei Körpertemperatur nicht zerstört werden. — Nach Untersuchungen von H. Handovsky und E. P. Pick (Arch. f. exper. Path. 1912, Bd. 71, S. 62.) ruft 5 bis 6 Tage altes Pferdeserum eine hochgradige Kontraktion der Froschgefäße hervor, die sehr an die Adrenalinwirknng erinnert und durch Einwirkung auf periphere neuromuskuläre Apparate bedingt ist. Diese Erscheinung ist anscheinend mit Veränderungen der Blutkolloide verknüpft.

Die meisten Autoren sind wohl gegenwärtig der Meinung, daß der Ausfall beider Nebennieren innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt und sind geneigt, die zahlreichen Beobachtungen, welche das Überleben von Tieren nach Exstirpation beider Nebennieren betreffen, auf die kompensatorische Hypertrophie akzessorischer Organe (s. o.) zurückzuführen, wie denn auch nach Ausschaltung nur einer Nebenniere die vikariierende Mehrleistung der anderen vielfach in einer kompensatorischen Hypertrophie zum Ausdruck gelangt[1]).

In bezug auf die Frage der relativen Bedeutung der Rinde und des Markes für die Erhaltung des Lebens ist BIEDL der Meinung, daß für das Überleben der Tiere die Rinde, oder richtiger gesagt, das Interrenalgewebe unentbehrlich sei. Säugetiere, denen der Hauptanteil der Nebennieren operativ entfernt worden war, konnten überleben, wenn man ihnen etwa ein Achtel der Organe zurückgelassen hatte, vorausgesetzt, daß der zurückbleibende Anteil aus Rindengewebe bestand. Die Zerstörung des Nebennierenmarkes, soweit sich dieselbe nach Spaltung des Organs auf operativem Wege ausführen ließ, blieb in BIEDLS Versuchen ohne schwere Folgen. Dagegen ist es ihm nie gelungen, Tiere, bei denen durch möglichst sorgfältige Abtragung die Nebennierenrinde entfernt und die Marksubstanz, soweit als tunlich, geschont worden war, am Leben zu erhalten. Im gleichen Sinne fielen Versuche an Selachiern aus, bei denen durch die vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane von vornherein günstige Versuchsbedingungen geschaffen sind. Auf die experimentelle Exstirpation des Adrenalsystems mußte hier zwar verzichtet werden. Dagegen gelang es, insbesondere bei Rochen, eine totale Exstirpation des Interrenalgewebes auszuführen. »Spätestens drei Wochen post operationem«, sagt BIEDL, »gingen solche ihrer Interrenalorgane beraubte Rajiden unter den Erscheinungen allgemeiner Prostration zugrunde . . . Durch die Versuche glaube ich wohl einwandfrei den Beweis erbracht zu haben, daß die Ausrottung des Interrenalgewebes allein mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist und unter Erscheinungen zum Tode führt, welche den nach Nebennierenexstirpation zu beobachtenden an die Seite zu stellen sind.«

Leider sind die Erscheinungen nach Ausfall der Nebennieren so wenig charakteristisch, (es handelt sich um Abmagerung, Absinken der Temperatur, Muskelschwäche, Prostration u. dgl.), daß mit diesen Symptomen nicht viel anzufangen ist.

Die Methode der Organtransplantation, welche z. B. bei der Erforschung der Pankreasfunktion so große Fortschritte gezeitigt hat, vermochte einstweilen auf dem Gebiete der Nebennierenphysiologie nur geringe Erfolge zu erzielen und man war bis vor kurzem der Meinung, daß nach Verpflanzung der Nebennieren zum mindesten das Mark unter allen Umständen verschwindet. Allerdings ist es v. HABERER und STOERK gelungen, indem sie die Nebennieren unter Erhaltung eines Gefäßstieles in die benachbarten Nieren transplantierten, Dauererfolge zu erzielen. Doch handelt es sich ja in diesem Falle doch nur um eine Dislokation bei erhaltener Blutzufuhr, nicht aber um die Einheilung eine vollständig losgelösten Organes[2]).

RAHEL HIRSCH (l. c.) gelangt zusammenfassend zu dem Urteile, daß nach Entfernung nur einer Nebenniere der Organismus infolge gesteigerter Funktion der hypertrophisch gewordenen anderen Nebenniere keinerlei Störungen erfährt. Der Ausfall beider Nebennieren soll bei mangelnden akzessorischen Drüsen bei allen Tierarten nach Stunden oder Tagen zum Tode führen. Bleibt etwa ein Bruchteil der Nebenniere erhalten, so genüge

[1]) **Literatur über Ausfall der Nebennieren:** A. BIEDL, Innere Sekretion 3. Aufl. S. 418. — SWALE-VINCENT, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 9, S. 521—541. — RAHEL HIRSCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 9, S. 257—260.

[2]) v. HABERER und STOERK, Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 305 und 338. — H. SCHIOTA (unter Leitung von A. KREIDL, Wien), Pflügers Arch. 1909, Bd. 128, S. 431.

dies zur Erhaltung des Lebens. Als lebenswichtiger Anteil der Nebenniere sei vor allem die Rinde anzusehen.

»Um dem Einwande zu entgehen,« sagt ABDERHALDEN in seinem schönen neuen Lehrbuche der Physiologie[1]), »daß der schwere Eingriff der Lostrennung der Nebennieren von benachbarten Geweben und vor allem Verletzungen sympathischer Nerven und Ganglien die Ursache des raschen Todes sein konnten, ist der Versuch auch so durchgeführt worden, daß die Organe an einem Gefäßstiel belassen und dann zwischen Rückenhaut und Rückenmuskulatur eingenäht wurden. Obwohl bei dieser Verlagerung der Nebennieren ganz erhebliche Eingriffe stattfanden, blieben Folgeerscheinungen aus Nach 3—4 Tagen wurde die eine Nebenniere durch einen kleinen Hautschnitt freigelegt, der Gefäßstiel abgebunden und nunmehr das Organ entfernt Es zeigten sich keine Erscheinungen . . . Werden beide Nebennieren exstirpiert, dann gehen die meisten Tiere (Hunde, Katzen, Kaninchen) nach 2—4 Tagen zugrunde Nur zwei Kaninchen machten eine Ausnahme sie blieben 16 bzw 28 Tage am Leben Bei der Sektion zeigte es sich, daß akzessorische Nebennieren in der Größe von Erbsen vorhanden waren.«

Es gibt auch angeborene Defekte der Nebennieren Hemizephalie scheint gewöhnlich mit Mißbildungen der Nebennieren vergesellschaftet zu sein. Individuen mit derartigen Defekten sollen nicht mehr als höchstens 2—4 Monate am Leben bleiben.

Letzterer Zeit häufen sich allerdings die Zweifel an der Lebenswichtigkeit der Nebennieren, insbesondere der Marksubstanz. Ratten vertragen anstandslos die doppelseitige Entfernung der Nebennieren[2]), (solche Tiere sollen außerordentlich rasch ermüdbar sein). Nach angeblich vollständiger Exstirpation des Nebennierenmarkes konnten Hunde ein ganz normales Verhalten zeigen: Keine Hautpigmentierung, keine Asthenie, kein Temperatursturz, keine Herabminderung des Blutdruckes[3]) — Der bewährte französische Physiologe GLEY[4]) hält das Adrenalin nicht für lebenswichtig: Tiere, denen die eine Nebenniere exstirpiert, die andere aber ihrer Nervenverbindungen beraubt worden ist, bleiben am Leben, trotzdem höchstens minimale Mengen von Adrenalin in ihr Blut gelangen konnten — Als geradezu herzerquickend habe ich für meine Person G. N. STEWARTS[5]) Kritik der Kritiklosigkeit, die auf diesem Arbeitsgebiete vielfach herrscht, empfunden Er meint wohl mit Recht, daß Beobachtungen über Muskelschwäche, Blutdruckabfall und Blutzuckersenkung nicht viel besagen, wenn sie sich auf sterbende Tiere beziehen, daß die Annahmen von Wechselbeziehungen zwischen Nebennieren, Schilddrüsen und Pankreas ganz unbewiesen sind, daß der Zuckerstich auch nach Ausschaltung beider Nebennieren wirke, daß man bei vielen Infektionskrankheiten statt der erwarteten »Dysfunktion« der Nebennieren umgekehrt eine Hypertrophie gefunden habe u. dgl. mehr. »Aus den Tierversuchen haben wir trotz vieler Bemühungen sehr wenig über die Nebenniereninsuffizienz erfahren, vor allem kein einziges charakteristisches Symptom derselben kennen gelernt. Wenn wir diese Wüste verlassen, in der die Physiologen und experimentellen Pathologen auf ihrer Wanderung an manchen Felsen geschlagen, aber wenig Quellen gefunden haben, so kommen wir in das

---

1) E. ABDERHALDEN, Lehrb d Physiol. 1925, I Teil, S. 253.
2) E. MAUERHOFER (Labor v. Asher), Zeitschr f Biol. 1922, Bd. 74. — G. N. STEWART, Endocrinology 1921, Vol. 5. — RONAS Ber., Bd. 8, S. 455. — Physiol. Reviews 1924, Vol. 4, p. 163.
3) B. A. HOUSSAY and J. T. LEWIS (Buenos Aires), Amer. Journ. of Physiol. 1923, Vol. 64, p. 512.
4) E. GLEY, Revue de Médicine, April 1923.
5) A. a O.

üppige Land der klinischen Endokrinologie, das voll schönster Milch — und verdächtig süßem Honig fließt . . .« Der Autor kann sich des Eindruckes nicht erwehren, »in eine vierte Dimension der Medizin hineingefallen zu sein, wo die gebräuchlichen Methoden wissenschaftlicher Kritik zu einem Gespött geworden sind und wo Tatsache und Hypothese gewohnheitsmäßig durcheinandergeworfen werden«.

Die großen Lücken, welche die Symptomatologie der Nebennierenexstirpation in unserem Wissen gelassen hat, sind auch durch das seit mehr als einem halben Jahrhunderte mit großem Eifer betriebene Studium des Morbus Addisonii nur sehr unvollständig ausgefüllt worden[1]. Die Pathologie und Klinik der Nebennierenerkrankungen legt der Biochemie zahlreiche Fragen vor, auf die einstweilen leider jede Antwort fehlt.

Morbus Addisonii.

Wenn auch zweifellos in der großen Mehrzahl von Fällen dieser Erkrankung das Nebennierenmark schwer erkrankt ist, gibt es auch Fälle, wo die Nebennieren keine auffälligen morphologischen Veränderungen zeigten oder wo etwa nur die Rinde erkrankt schien. Andererseits können die Nebennieren auch völlig zerstört sein, ohne daß Addisonsymptome auftreten müßten, man hilft sich in solchen Fällen mit der Annahme, daß andere chromaffine Strukturen kompensatorisch eintreten.

Unter den Symptomen des Morbus Addisonii steht neben der charakteristischen Pigmentanomalie, der »Bronzehaut«, hochgradige Muskelschwäche, ein Komplex gastrointestinaler Störungen sowie eine auffallende Abmagerung im Vordergrunde. Inwieweit die Läsion der Nebennieren als solche, inwieweit diejenige benachbarter sympathischer Nervenapparate für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen ist, läßt sich einstweilen kaum mit Sicherheit auseinanderhalten. Seitdem man die charakteristische Blutdruckwirkung des Suprarenins kennen gelernt hat, ist auch dem Verhalten des Blutdruckes beim Morbus Addisonii besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Es gibt nun allerdings Fälle dieser Erkrankung, wo der Blutdruck auffallend niedrig ist; diesen stehen aber auch wiederum andere Fälle gegenüber, wo derselbe kein auffallendes Verhalten zeigt[2].

Allzuviel ist also damit einstweilen nicht anzufangen.

Die Untersuchung des Stoffwechsels hat wenig Charakteristisches geboten. Beachtung verdient die Angabe von O. Porges[3], derzufolge Hypoglykämie ein charakteristisches Symptom des Morbus Addisonii sein soll. Die Zahl der diesbezüglich vorliegenden Beobachtungen ist vorderhand zu gering, um ein definitives Urteil zu gestatten; (immerhin ist Hypoglykämie auch bei nebennierenlosen Hunden beobachtet worden). Nach Rosenow und Jaguttis[4] ist Hypoglykämie bei Addison kein konstantes Symptom. Intramuskuläre Suprarenininjektion bewirkt auch bei Addisonikern Hyperglykämie.

---

[1] **Literatur über Morbus Addisonii:** E. v Neusser, Die Erkrankungen der Nebenniere. Nothnagels Handb. 1899, Bd. 18. — E. v Neusser und J Wiesel, ebenda, 2. Aufl, Wien, Alfred Hölder, 1910. — A. Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii. Gustav Fischer, Jena 1908.

[2] Vgl. E. Münzer (Prag), Med. Klinik 1910, Nr. 24. — H. Gideon Wells, Chemical Pathology, 5. Aufl. 1925, p 710—711.

[3] O. Porges (Klinik v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 69, S. 341. — H. Schirokauer (Berlin), Berliner Klin. Wochenschr. 1911, Bd. 48, H. 33.

[4] Rosenow und Jaguttis, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 358.

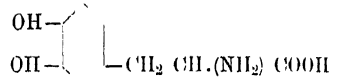
BERNSTEIN fand beim Addison unzweifelhafte Hypoglykämie. Auch FORSCHBACH und SEVERIN konnten bei fünf Fällen von Addison Hypoglykämie konstatieren. Ob diese aber etwas wirklich Spezifisches oder nur eine Folge allgemeiner Kachexie sei, läßt sich meines Erachtens vorderhand kaum entscheiden.

Zahlreiche Versuche, die Addisonsche Krankheit durch Suprareninbehandlung günstig zu beeinflussen, sind stets fehlgeschlagen.

Von den Beziehungen der Nebennieren zur Pigmentbildung war schon früher (Vorlesung 25) die Rede. MEIROWSKI[1]) hat auf der Klinik NEISSER in Breslau gezeigt, daß vom Körper losgelöste Haut unter Umständen bei längerem Verweilen im Wärmekasten eine Pigmentvermehrung aufweist, wobei neues Pigment aus einer ungefärbten Muttersubstanz entsteht, derart, daß dieses Verfahren einen gewissen Maßstab für die Leistungsfähigkeit der Haut in bezug auf Pigmentbildung abgibt. Dieser Versuch gelingt nun in der Regel beim Menschen nur, wenn die Hautproben dem betreffenden Individuum während des Lebens oder kurz nach dem Tode entnommen worden sind. (Dagegen fiel mit der Haut eines Falles von Addisonscher Krankheit der Versuch auffallenderweise noch nach 5 Tagen positiv aus. In analoger Weise hat KÖNIGSTEIN[2]) beobachtet, daß die Haut von Hunden nach Exstirpation der Nebennieren durch eine gesteigerte Fähigkeit zu postmortaler Pigmentbildung ausgezeichnet ist.

BITTORF[3]) vermochte festzustellen, daß die Haut von Addisonikern ein vermehrtes Vermögen aufweist, Suprarenin und Tyrosin zu melaninartigen Substanzen zu oxydieren.

BLOCH[4]) in Basel konnte sich von einer Vermehrung oxydativer Fermente in der Haut von Addisonkranken nicht überzeugen. Dagegen fand er darin eine Pigmentvorstufe, die er für Dioxyphenylalanin (»Dopa«)

$$\begin{array}{l} OH- \\ OH- \end{array} \bigcirc -CH_2\,CH.(NH_2)\,COOH$$

hält. Wie ich Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt habe (Vorl. 25), stehen dieser Auffassung gewichtige Bedenken gegenüber, in den Hautdecken von Wirbeltieren vermochten HANS PRZIBRAM und seine Mitarbeiter zwar häufig Tyrosin, niemals aber »Dopa« nachzuweisen. — Durch Bestrahlung der Haut Addisonkranker mit Quarzlampen und Thorium »X« konnte starke Pigmentbildung erzielt werden.

Die Tatsache einer erhöhten Pigmentbereitschaft der Haut bei dieser Erkrankung ist auch von anderer Seite her[5]) bestätigt worden.

Eine umfangreiche Literatur[6]) behandelt die Frage, unter welchen pathologischen Bedingungen die Nebennieren von Menschen und Tieren ihren Bestand an Adrenalin ganz oder teilweise verlieren.

Adrenalingehalt der Nebennieren unter pathologischen Bedingungen.

Was zunächst die Tierversuche betrifft, sind es vor allem gewisse Infektionen, bei denen sich grobe nekrotische Veränderungen und Blutungen in den Nebennieren finden, vor allem bei Diphtherie, aber auch bei Tuberkulose, Typhus, Pest, sowie nach Injektionen von Pyocyaneus-, Dysenterie- und Botulismustoxin.

---

[1]) E. MEIROWSKI, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1909, Bd. 2, S. 438; vgl. H. KÖNIGSTEIN, Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 2305.

[2]) H. KÖNIGSTEIN, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Bd. 32, Nr. 17.

[3]) BITTORF, Arch. f. exper. Pathol. 1914, Bd. 75, S. 143. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 136, S. 314.

[4]) B. BLOCH, Zeitschr. f. exper. Med. 1917, Bd. 5, S. 179. Arch. f. Dermatol. 1917, Bd. 124, S. 129. B. BLOCH und LÖFFLER, Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, S. 262.

[5]) E. BAUER, Virchows Arch. 1918, Bd. 225, S. 1. Dagegen entbehrt die Annahme dieses Autors, (weil er bei Addison und bei chronischer Nephritis silberbindende Körnchen in der Nebennierenrinde gefunden hat,) die Harnsäure sei eine Vorstufe des Adrenalins, jeder Spur von Berechtigung.

[6]) **Literatur über den Gehalt der Nebennieren unter pathologischen Bedingungen:** A. BIEDL, Innere Sekretion 1913, S. 14—20. — H. G. WELLS, Chemical Pathology 1925, 5. Aufl., p. 708—709.

Sehr ausgesprochen ist die Abnahme von Adrenalin nach Phosphorvergiftung Unter Umständen kann auch eine protrahierte Chloroform- oder Äthernarkose zu einer Adrenalinverarmung der Nebennieren führen[1].

Man hat ferner Adrenalinverarmung der Nebennieren nach erschöpfender Muskelarbeit gefunden, wie sie durch Laufen im Tretrade oder durch Strychninkrämpfe erzwungen wird, nach Störungen der Zirkulation, nach Asphyxie und wiederholten Aderlassen, nach Nierenerkrankungen und experimentellen Nierenläsionen mannigfacher Art, nach längerem Hunger usw

Interessant sind ferner die Angaben über Adrenalinausschüttung nach Zuckerstich und Splanchnikusreizung (s nächste Vorl), nach Insulin[2], Diuretin[3], Salvarsan[4], Nikotin[5] und Physostigmin[6], bei experimentellem Skorbut[7], sowie bei der Avitaminose-Erkrankung der Hühner[8] und Tauben[9]

Die vielen schönen Hoffnungen, welche die Pathologie des Menschen an diese Dinge geknüpft hatte, sind nicht in Erfüllung gegangen Der Gedanke, daß das Versagen der Herzarbeit, wie es im Verlaufe so vieler Infektionen und Intoxikationen, beim chirurgischen Schock und beim Narkosekollapse, sowie bei der heimtückischen postdiphtheritischen Herzlähmung beobachtet wird, vielleicht durch ein Versiegen der Adrenalinsekretion und eine sich anschließende Erschlaffung der Gefäße bedingt sein könnte, hatte ja sicherlich etwas sehr Bestechendes. Nur schade, daß, wie es ja vielfach gerade bei den schönsten Theorien nun einmal geht, die nüchterne, objektive Betrachtung keinerlei Bestätigung dieser Ideen zu erbringen vermochte Ich möchte z B. nur auf die gründlichen, sich auf ein halbes Tausend Sektionsfälle erstreckenden Beobachtungen von SCHMORL und Frl INGIER[10] hinweisen, dieselben fanden den Adrenalingehalt der Nebennieren Erwachsener etwa bei 0,0042 bis 0,0047. Bei der Addisonschen Krankheit war allerdings der Adrenalingehalt der Nebennieren gleich Null Eine mäßige Verminderung fand sich etwa bei malignen Geschwülsten, Diabetikern, Narkosetodesfällen und bei Personen, die nach Krampfanfällen gestorben waren, auch wohl beim Status thymico-lymphaticus, nach Verbrennungen und Sonnenstich Dagegen fand sich bei akuten Infektionskrankheiten, insbesondere auch bei der Diphtherie, in der Mehrzahl der Fälle keine Verminderung des Adrenalins; bei gewaltsamen Todesfällen, bei Nephritis und chronisch Herzkranken fand sich sogar meist eine Vermehrung Es ist schmerzlich, wenn man sich eigentlich eingestehen muß, daß bei allem dem nicht allzuviel herausgekommen ist. — Eine neue eingehende Untersuchung bei der diphtheritischen Intoxikation an Kaninchen hat z B. ergeben, daß die Adrenalinausschüttung sich innerhalb enger Zeitgrenzen abspielt, so daß man, sowohl wenn man zu früh, als auch, wenn man zu spät untersucht, mit negativen Resultaten rechnen muß[11].

---

[1] G N. STEWART and J M. ROGOFF, Amer. Journ of Physiol. 1921, Vol. 56, p. 220. — S. KODAMA, Tohoku Journ of exper. Med 1924, Vol. 5.
[2] R H KAHN, Pflügers Arch 1926, Bd. 212, S. 54
[3] S. FUJII, Tohoku Journ of exper. Med 1920, Vol. 1, p. 38.
[4] B LUCKE und Mitarbeiter, Journ of Pharm 1922, Vol 20, p. 153.
[5] G N. STEWART and J M ROGOFF, Journ of Pharm. 1921, Vol 17, p. 227.
[6] SUGAWURA, Tohoku Journ of exper. Med. 1925, Vol 6, p. 430.
[7] F JWABUCHI, Beitr z path. Anat. 1922, Bd. 70, S. 440.
[8] K. SUDO und Mitarbeiter, Transact. of the Japanese Pathol. Soc. 1921, Vol 11. — Ronas Ber., Bd. 19, S 80.
[9] F. VERZÁR und A. v. BEZNÁK, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 141, S. 1 und Ronas Ber 1924, Bd. 21, S 95
[10] Vgl. A BIEDL, Innere Sekretion 1913, S 19. — BORBERG, Skand. Arch. 28.
[11] S. MIKAMI, Tohoku Journ. of exper. Med, Vol. 6, p 299.

XXXV. Vorlesung.

Die Nebennieren. II.

Innere Sekretion d. Nebennieren.

Die feinere Ausgestaltung der Methodik des Nachweises und der quantitativen Bestimmung des Suprarenins hat auch in die so wichtige Frage der inneren Sekretion desselben einige Klarheit gebracht. Bereits vor mehr als 50 Jahren hatte VULPIAN, der Entdecker der »eisengrünenden Substanz«, behauptet, daß die letztere aus den Nebennierenzellen in die Blutbahn sezerniert wird, daß die Nebenniere sonach eine echte Blutgefäßdrüse ist. Zahlreiche spätere Untersucher haben sodann in der Nebennierenvene korpuskuläre Elemente gefunden, welche die Farbenreaktionen des Suprarenins geben[1]). Die Entdeckung der blutdrucksteigernden Wirkung des letzteren ergab die Möglichkeit, den Übertritt dieser Substanz in die Blutbahn auch auf physiologischem Wege zu prüfen[2]). Es geschah dies in der Weise, daß das aus den Nebennierenvenen abströmende Blut aufgefangen und untersucht wurde. Auch versuchte man durch temporäre Abklemmung der Vene den Suprareninzufluß zeitweise aus dem Blute fernzuhalten und man hat eine Blutdrucksteigerung nach vorangegangener Senkung beobachtet, wenn das in den Nebennieren anscheinend gestaute Suprarenin nach Beseitigung des Hindernisses wieder dem Blute zuströmen konnte.

Man wird auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmateriales den Übertritt von Suprarenin in das fließende Blut nicht wohl bezweifeln können. Die in einem Kubikzentimeter Blut enthaltene Suprareninmenge ist früher auf 0,000,00005—0,000,0005 g, das in der Gesamtblutmenge eines Menschen enthaltene Quantum auf etwa 12, bei einer Katze auf 0,1 mg, geschätzt worden[3]).

Nun beträgt aber nach P. TRENDELENBURG[4]) die Suprareninkonzentration im normalen Arterienblut bestenfalls 1:1 Milliarde; er hält es deswegen für recht unwahrscheinlich, daß das aus den Nebennieren ins Blugelangende Adrenalin eine Dauerkontraktur von Gefäßen oder dergleichen bewirken könnte. — Auch bewirkt bei Hunden die Abbindung der Neben-

---

[1]) **Literatur:** G. BAYER, Ergebn. d. pathol. Anat. 1910, Bd. 14, S. 28; vgl. auch O. STOERK und H. v. HABERER, Arch. f. mikr. Anat 1908, Bd. 72, S. 481. — BORBERG bezeichnet die von verschiedenen Autoren im Nebennierenvenenblute beschriebenen Elemente als Artefakte, die mit Adrenalin nichts zu tun haben.

[2]) CYBULSKI, BIEDL, DREYER, STREHL und WEISS, BATTELLI, SALVIOLI und PEZZOLINI, EHRMANN (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 53, S. 97; 1906, Bd. 55, S. 39. — WATERMANN und SMIT, Pflügers Arch. 1908, Bd 124, S. 198. — YOUNG und LEHMANN, Journ. of Physiol. 1908, Vol. 37, Proc. Physiol. Soc. — L. ASHER, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 24, S. 20.

[3]) EHRMANN, l. c., WATERMANN and SMIT, l. c., A. FRÄNKEL, Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S. 395; vgl. BIEDL l. c. 1913, S. 22

[4]) P. TRENDELENBURG, Arch f. exper. Path. 1915, Bd 79.

nierenvenen nicht etwa ein dauerndes Absinken des Blutdruckes[1]. — Amerikanische Autoren[2], die durch eine Modifikation der Gefäßstreifenmethode das Suprarenin noch in einer Verdunnung von 1 . 20 Millionen nachzuweisen vermochten, leugnen seine Gegenwart im normalen Blute Man wird daher gut daran tun, den Angaben über die dauernde Beeinflussung des normalen Gefäßtonus durch die innere Sekretion der Nebennieren mit großer Skepsis gegenuberzutreten.

Einfluß des Nervensystems auf die sekretorische Tätigkeit der Nebenniere.

BIEDL[3] hat seinerzeit angegeben, daß die Sekretion der Nebenniere dem Einflusse des Nervensystemes unterworfen sei, und daß die Nervi splanchnici nicht nur Gefäßnerven, sondern auch Sekretionsnerven fur dieses Organ fuhren Dieser Befund hat mehrfach Bestätigung gefunden[4] Eine sehr beachtenswerte Methode, um die innere Sekretion der Nebenniere und deren Abhangigkeit von nervosen Einflüssen zu studieren, ist von ASHER angegeben worden. Beim Kaninchen werden alle von der Aorta abdominalis abgehenden Arterien, mit Ausnahme derjenigen, welche zu den Nebennieren verlaufen, abgebunden und hierauf alle Eingeweide mit Ausnahme der Nebenniere und der Leber exstirpiert Hierauf wird die Pfortader abgebunden, das Ruckenmark hoch durchschnitten, künstliche Atmung eingeleitet und der Blutdruck der Karotis oder Femoralis geschrieben. Man erhält so ein stundenlang brauchbares Präparat Faradische Reizung der Nervi splanchnici ergibt nun eine merkliche Blutdrucksteigerung Nach Abklemmung der Nebennierengefäße hört jeder Effekt der Splanchnikusreizung auf, um sich wieder einzustellen, nachdem die Abklemmung beseitigt worden ist, daraus ergibt sich, daß es hier wirklich eine Mehrabsonderung von Suprarenin ist, welche den Blutdruck in die Hohe treibt[5] Dagegen ist Vagusreizung, sowie auch Atropin und Pilokarpin in bezug auf die Nebennierensekretion unwirksam[6]

Im Zusammenhange mit dem eben Gesagten gewinnen Beobachtungen, die von amerikanischen Autoren[7] in bezug auf den Einfluß von psychischen Erregungen auf die sekretorische Funktion der Nebenniere mitgeteilt worden sind, ein erhöhtes Interesse Bei der Katze bewirkt z B Furcht eine Reihe von Reizerscheinungen von seiten des Sympathikus Erweiterung der Pupillen, Bewegungshemmung des Darmes und des Magens, beschleunigte Herztatigkeit, Strauben der Haare u dgl. Es ergab sich nunmehr die Frage, ob nicht auch etwa eine gleichzeitig vermehrte sekretorische Tatigkeit der Nebennieren nachweisbar sei, und in der Tat war im Blute einer Katze, die durch einen bellenden Hund in einen Zustand hochgradiger Aufregung versetzt worden war, angeblich eine sehr merkliche Steigerung des Supraremingehaltes des Blutes dem Ruhezustande gegenuber nachweisbar. (Als sehr empfindliches Testobjekt dienten hier Langsstreifen aus Darmmuskulatur, die dem Suprarenin gegenüber in einer Verdunnung des letzteren von 1 20 Millionen empfindlich sind) Die Autoren machen darauf aufmerksam, daß andauernde Sympathikusreizung, welche ASHERS Befunden zufolge auch eine andauernde Blutdrucksteigerung zur Folge haben kann, möglicherweise als Folge einer erhohten Nebennierensekretion zu atheromatösen Gefäßerkrankungen sowie zu Glukosurie führen konnte, es wäre wirklich verführerisch, an eine Beteiligung eines ahnlichen Zusammenhanges bei jenen Vorgangen zu denken, wo sich pathologische Erscheinungen der genannten Art, wie dies so häufig der Fall ist, im Anschlusse an heftige und andauernde

[1] R. G. HOSKINS und C. W. MC CLINE, Amer. Journ. of Physiol. 1912, Vol. 30, p. 392.

[2] TH. C. JANEWAY and E A. PARK, Journ. of exper Med 1912, Vol. 16, p 541.

[3] A. BIEDL, Pflügers Arch. 1897, Bd. 67, S. 443.

[4] G. P. DREYER, Amer. Journ. of Physiol 1899, Bd. 2, S. 203. — WATERMANN and SMIT, l. c. — TSCHEBOKSAROFF, Pflügers Arch. 1910, Bd. 137.

[5] L. ASHER, Zentralbl. f. Physiol. 1911, Bd. 24, Nr. 20.

[6] TSCHEBOKSAROFF l. c. — EHRMANN l. c.

[7] W. B CANNON and D. DE LA PAZ (Harvard Medical School), Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1911, Vol. 66, p. 742 und Amer. Journ. of Physiol 1911, Vol. 28, S. 64.

Gemütsbewegungen einstellen Es ist ja selbstverständlich, daß Hypothesen solcher und ähnlicher Art mit der schärfsten Kritik behandelt werden müssen Dennoch meine ich, daß es der klinischen Forschung zum Nachteil gereichen mußte, wenn sie derartigen, ihr durch das Experiment gegebenen Anregungen gegenüber sich von vornherein durchaus ablehnend verhalten wollte.

Angaben über vermehrte Suprareninsekretion nach erschöpfender Muskelarbeit[1], sowie nach langdauernder Narkose[2] haben keine eindeutige Bestätigung gefunden[3] Ähnliche Angaben in bezug auf Einfluß des Hungers[4], der Kastration[5], der Erkältung[6] sowie einer langen Agonie[7] bedürfen dringend einer Nachprüfung[7] CANNON vermochte Hypersekretion der Nebennieren durch Asphyxie, Ischiadikus-Reizung und Reizung sympathischer Ganglien durch Nikotin zu erzielen. (Vergleiche die Angaben über den Supraren ingehalt der Nebennieren in der vorigen Vorlesung!)

Zerstörung des Suprarenins im Organismus.

Eine für das Verständnis der physiologischen Rolle des Suprarenins bedeutsame Frage ist die, wie denn diese Substanz aus dem Organismus verschwindet. Bekanntlich klingt die charakteristische Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion von Suprarenin sehr schnell im Verlaufe weniger Minuten ab und es mußte sich die Frage aufdrängen, wie diese auffällige Erscheinung denn zu erklären sei.

Nach den Anschauungen von STRAUB ist das Suprarenin ein »Potentialgift«, d. h. ein Gift, dessen Effekt, unabhängig vom absoluten Giftgehalt der seiner Wirkung unterliegenden Zellen, nur dann zur Geltung gelangt, wenn ein Konzentrationsgefälle in bezug auf den Giftgehalt der spezifisch beeinflußbaren Elemente und deren Umgebung besteht. Für das Suprarenin gelten insofern besondere Verhältnisse, als dasselbe einer raschen Zerstörung anheimfällt, daher sich ein definitiver Gleichgewichtszustand zwischen empfindlichen Zellen (z. B. den glatten Muskeln der Gefäßwand) und deren Umgebung nicht einzustellen vermag[8].

Die Frage der Suprareninzerstörung ist durch Angaben kompliziert worden, denen zufolge das Serum der Versuchstiere auch noch nach Abklingen der Suprareninwirkung so große Mengen des intravenös injizierten Giftes enthalten sollte, daß diese normalerweise bei einem anderen Tiere noch eine typische Blutdrucksteigerung erzeugen könnten[9].

Diese Angaben, welche das Problem in die dunklen Regionen der Giftgewöhnung hinüberzudrängen schienen, haben jedoch keine allgemeine

[1] F. BATTELLI et G. B BOATTA, C R. Soc de Biol. 1902, Vol. 54, p 1203. — H. SCHUR und J. WIESEL, Wiener klin. Wochenschr 1908, S. 247.

[2] H SCHUR und J. WIESEL l c. — J. HORNOWSKI, Arch. de méd. expérim. 1909, Vol 21, p. 702.

[3] R H. KOHN (Physiol Inst Prag), Pflügers Arch 1909, Bd. 128, S. 519 Immerhin dürfte es feststehen, daß Ätheranästhesie bei Hunden und Katzen eine Suprareninausschüttung bewirken kann, die durch Splanchnikusdurchschneidung hintangehalten wird. (T R ELLIOT, Journ. of Physiol 1912, Vol 44, p 388. — T. FUJII (Labor. v. Satake, Sendai), Tohoku. Journ of exper. Med. 1925, Vol. 5, No. 6.)

[4] F VENULET und G DIMITROWSKY, Arch. f. exper Pathol. 1910, Bd. 63, S. 460 — F LUKSCH (Pharmakol. Inst. Prag. Vorst J. Pohl), ebenda 1911, Bd 65, S. 161.

[5] F. SCHENK (Pharmakol. Inst Prag, Vorst. J. Pohl), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd 64, S. 362.

[6] K. REICHER, Berliner klin. Wochenschr 1908, S. 1435.

[7] A. CEVIDALLI und F. LEONCINI, zit. nach Zentralbl. f. d ges. Biol 1910, Bd. 10, Nr. 219.

[8] W. KRATSCHMER, Arch. f. exper. Pathol. 1907, Bd 57, S. 423. — H. RITZMANN, ebenda 1909, Bd. 61, S. 231. — P TRENDELENBURG, ebenda 1910, Bd. 63, S. 161.

[9] O. WEISS und J. HARRIS, Pflügers Arch 1904, Bd. 103, S. 510. — R. EHRMANN, Arch. f. exper. Pathol. 1905, Bd. 53, S. 97. — J. de Vos und KOCHMANN, Arch. internat. de Pharmakodyn. 1905, Bd. 14, S. 81.

Bestätigung gefunden[1]). Weiter hat PAUL TRENDELENBURG[2]) die Frage neuerlich mit Hilfe der anscheinend sehr brauchbaren Läwenschen Methode[3]) untersucht, wobei die hinteren Extremitäten von Fröschen unter konstantem Drucke mit Ringerlösung durchströmt werden und der vasokonstriktorische Effekt des Suprarenins sich aus einer Verminderung der Ausflußmenge ergibt. TRENDELENBURG gelangt zu dem Resultate, daß die Zerstörung des Suprarenins im Warmblüterorganismus mit dem Absinken der Blutdrucksteigerung völlig parallel geht und daß, sobald der Druck zur Norm zurückgekehrt ist, die gesamte zugeführte Suprareninmenge auch schon aus dem Kreislaufe verschwunden ist Wie diese Zerstörung aber vor sich geht, ist nicht genau bekannt. Versuche, die ich seinerzeit gemeinsam mit GUSTAV EMBDEN[4]) an durchlüftetem, mit Suprarenin versetztem Blute ausgeführt habe, deuten darauf hin, daß es sich dabei um eine oxydative Zerstörung[5]) handelt, die durch das Blutalkali (und vermutlich auch durch andere Katalysatoren) beschleunigt, durch Säureionen jedoch gehemmt wird.

Mit letzterem Umstande und mit der postmortalen Säurebildung in den Geweben hängt es wohl zusammen, daß EMBDEN und ich bei Organbreiversuchen vielfach jeden Suprareninschwund vermißt haben, und daß KRETSCHMER[6]) durch Säureinfusionen das Abklingen der blutdrucksteigernden Wirkung sehr erheblich verzögern konnte. Das von LANGLOIS untersuchte schnellere Abklingen der Wirkung beim Erwärmen, das langsamere bei der Abkühlung von Tieren stimmt mit der katalytischen Oxydationsbeschleunigung durch Wärmezufuhr überein

Versuche an der Berliner Universitätskinderklinik[7]) ergaben bei azidotischen Säuglingen eine Verlängerung der Zeitdauer, deren die Suprareninblutkurve bedarf, um zur Norm zurückzukehren. Im Fieber ist sie stark verkürzt. Das stimmt mit dem eben Gesagten gut überein — Anderen Anschauungen zufolge erscheint die Suprareninblutdruckkurve namentlich bei jenen Zuständen verstärkt und verlängert, wo eine größere Menge von Ca-Ionen, welche die Suprareninwirkung unterstützen, im Blute kreist[8]) — ABDERHALDEN meint, das schnelle Abklingen der Adrenalinwirkung könne nicht durch eine schnelle oxydative Zerstörung desselben bedingt sein[9])

Daß Suprarenin unter physiologischen Bedingungen in den Harn übertreten kann[10]), ist wiederholt behauptet, doch wirklich niemals bewiesen worden. Dagegen scheint ein solcher Übertritt sich, wie zuerst CYBULSKI beobachtet hat, nicht allzu schwer zu vollziehen, wenn der Organismus mit Suprarenin (insbesondere durch intrastomachale Einverleibung desselben) überschwemmt wird[11]).

---

1) J. JACKSON, Amer. Journ of Physiol. 1908/09, Bd. 23, S. 226.
2) P. TRENDELENBURG (Pharm. Inst. Freiburg), Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 63, S. 161.
3) A. LÄWEN, Arch f. exper. Pathol. 1904, Bd. 51, S 415.
4) G. EMBDEN und O. v. FÜRTH (Physiol.-chem. Inst. Straßburg), Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 4, S. 421.
5) F. BATTELLI, C. R. Soc. de Biol. 1902, S. 1179, 1518. — E SIEGEL, Pflügers Arch 1911, Bd. 138, S 617. — B. SCHOLZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 102, S. 117.
6) W. KRETSCHMER, Arch. f. exper Pathol. 1907, Bd. 57, S. 438
7) A. BÁLINT und L. GOLDSCHMIDT, Jahrb. f Kinderheilk. 1922, Bd. 99, S. 252.
8) E. FREUDENBERG und P. GYÖRGI, ebenda, 1922, Bd. 100, S. 86
9) E. ABDERHALDEN und GELLHORN, Pflügers Arch. 1923, Bd. 199, S. 437.
10) Vgl. G. COMMESSATI (Padua), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 60, S. 233. — H. SCHUR, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1587. — DIEM (Klinik Eichhorst, Zürich), Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94, S. 174.
11) G. EMBDEN und O. v. FÜRTH l. c. — W. FALTA und L. IVCOVIC (Klinik v. Noorden), Wiener klin. Wochenschr. 1909, Bd. 22, Nr. 51.

Physiologische Wirksamkeit des Suprarenins.

Daß eine physiologisch so bedeutsame und so differente Substanz wie das Suprarenin (— dasselbe entfaltet bei intravenöser Injektion schon in einer Dosis von einem Millionstel Gramm pro Kilo Tier einen deutlichen blutdrucksteigernden Effekt[1] —) nach allen Richtungen hin in bezug auf ihre physiologischen Wirkungen geprüft worden ist, ist selbstverständlich. Der geradezu ungeheure Umfang der einschlägigen Literatur gestattet mir nicht, auf die Einzelheiten derselben einzugehen; ich werde mich vielmehr mit einem kurzen Überblicke der wichtigsten Resultate begnügen müssen[2].

Die für das Suprarenin so charakteristische Blutdrucksteigerung ist durch eine hochgradige Kontraktion peripherer Gefäße, sowie durch eine Verstärkung der Herzarbeit bedingt. Für die Beobachtung der ersteren hat sich neben dem Kymographionversuche das im Laboratorium von M. VON FREY[3] ausgearbeitete Studium der Tonusänderungen ausgeschnittener Arterienstreifen als fruchtbar erwiesen. Es hat sich weiterhin gezeigt, daß nicht alle Gefäßgebiete sich dem Suprarenin gegenüber gleichwertig verhalten, daß vielmehr die Gefäße der Lunge und des Gehirnes, sowie auch die Koronargefäße abweichend reagieren. Die im Beginne der Blutdrucksteigerung vielfach beobachtete Pulsverlangsamung ist auf eine Reizung des Vaguszentrums, die Beschleunigung der Herzaktion auf der Höhe der Wirkung auf eine Erregung der Nervi accelerantes zu beziehen. Systematische Versuche von LANGLEY, ELLIOT, BRODIE, DIXON und anderen Forschern haben gelehrt, daß das Suprarenin auf die verschiedensten Organe in gleicher Art einwirkt wie die Reizung der das betreffende Organ versorgenden sympathischen Nervenfasern. Daß es sich um eine direkte Beeinflussung der glatten Muskelfasern handelt, ist schon durch den Umstand unwahrscheinlich geworden, daß die Muskeln verschiedener Organe auf das Suprarenin durchaus verschieden und zwar bald mit Tonussteigerung, bald mit Tonushemmung reagieren. Da die Wirkung auch durch Nervendegeneration nicht aufgehoben wird, kann das Suprarenin seinen Angriffspunkt nur in den sympathischen Endapparaten haben, und zwar betrachtet LANGLEY auf Grund ausgedehnter Untersuchungen, die sich nicht nur auf das Suprarenin, sondern auch auf das Nikotin, Kurare und auf andere Gifte beziehen, eine zwischen Nerven und Muskel eingeschaltete, histologisch jedoch nicht differenzierbare »rezeptive Zwischensubstanz« als den Angriffsort der Wirkung.

Das Suprarenin wirkt auf die glatte Muskulatur des Verdauungskanals, der Harnblase, der inneren Genitalorgane, der Haut, der Bronchien usw., allgemein ausgedrückt, im Sinne einer Tonusänderung ein, und zwar stimmt der Effekt mit einer Reizung der zuführenden Sympathikusfasern überein.

---

[1] Schon mit 0,000,0001 g Adrenalin pro Kilo Körpergewicht erfolgt unter Umständen ein deutlicher Anstieg des Blutdruckes; eine maximale Drucksteigerung wird im allgemeinen mit 0,05—0,10 mg Adrenalin erreicht. Bei Durchströmung von Nieren mit Adrenalinlösungen 1:5,000,000 kann onkometrisch eine Volumsabnahme der Niere sichergestellt werden.

[2] **Literatur über physiologische Wirkungen des Suprarenins:** H. BORUTTAU, Nagels Handb d. Physiol. 1907, Bd. 2, II, S, 24—36 und Ergänzungsband 1910, S 131. — SWALE-VINCENT, Ergebn. d. Physiol 1910, Bd. 9, S. 541—560. — G. BAYER, Ergebn. d. pathol. An. 1910, Bd. 14, S. 43—55, 83—89, 96—98, 125—132. — A. BIEDL, Innere Sekretion 1910 und spätere Auflagen, S. 172—222. — E ABDERHALDEN, Lehrbuch der Physiologie 1925, S. 262—275. — RAHEL HIRSCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 9, S. 262—267.

[3] v. FREY, Sitzungsber d physiol. med. Ges. Würzburg 1905. — O. B. MEYER, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 48, S. 352; 1908, Bd. 50, S. 93.

Um nun alle diese Dinge richtig zu verstehen, müssen wir uns vergegenwärtigen, daß die gesamte, unserer Willkür nicht unterworfene Muskulatur eine komplizierte Innervation aufweist dem animalen Nervensystem mit seinen zentrifugalen und zentripetalen Bahnen steht das nicht der Willkür unterworfene vegetative (oder, wie LANGLEY es bezeichnet hat, autonome) Nervensystem[1]) gegenüber. Dieses zerfällt nun wiederum weiter in das sympathische und parasympathische Nervensystem. Das Suprarenin bewirkt nun eine Reizung aller sympathischen Endapparate[2]), es reizt die Vasokonstriktoren und die Nervi accelerantes; es bewirkt Pupillenerweiterung im Wege des Halssympathikus Es reizt die vom Sympathikus innervierten Musculi arrectores pilorum; (charakteristisch ist das Sträuben der Nackenhaare beim Hunde, das Sträuben der Rücken- und Schwanzhaare bei der Katze). Es erweitert die Lidspalte und reizt den M. protrusor bulbi. Es bewirkt eine Sekretionssteigerung[3]) der Speicheldrüsen, Tränendrüsen sowie der Hautdrüsen der Frösche. Es hemmt die Bewegungen des Magens, des Darmes und der Blase. Eigenartig ist die Wirkung auf den Uterus. Der gravide Uterus reagiert meist mit Kontraktionen, nicht aber der normale[4]) (es wäre denkbar, daß dies mit einer Verschiebung der Ionenrelation K Ca:Mg zusammenhängen könnte[5]).

Im Gegensatze zum Suprarenin reizen Cholin (und in noch höherem Grade das Azetylcholin), das Pilokarpin, Muskarin und Physostigmin alle parasympathischen Endapparate Sie bewirken Pupillenverengerung infolge Okulomotoriusreizung, sie lösen eine Vaguswirkung auf das Herz aus, ebenso wie einen Krampf der Bronchialmuskeln Im Wege der Chorda reizen sie die Speicheldrüsen und im Wege des Nervus pelvicus gewisse nervöse Apparate im Rektum, in der Blase und den Genitalorganen

Während des Pikrotoxin auf parasympathische Zentren im Sinne einer Reizung wirkt, lähmt das Nikotin alle autonomen Leitungen an der Umschaltungsstelle des präganglionären und postganglionären Anteiles in den Ganglien.

Sehr interessant sind nun Änderungen der Suprareninwirkung wie sie ERNST P. PICK[6]) nach Reizung der vagalen Endapparate entdeckt hat: Vorbehandlung mit Azetylcholin hebt die charakteristische Wirkung des Suprarenins auf sympathische Nervenendigungen auf, indem infolge Überwiegens des vagalen Tonus dieselben ihre Ansprechsfähigkeit einbüßen. Infolgedessen treten nunmehr unter normalen Verhältnissen latente vagotrope Eigenschaften des Suprarenins zutage. So geschieht es denn, daß nach vorausgegangener Durchströmung von Froschgefäßen mit Azetylcholin das Suprarenin nicht, wie gewöhnlich, konstringierend, sondern vielmehr gefäßerweiternd wirkt.

Ein besonderes Interesse bietet die Wirkung des Suprarenins auf die glatte Muskulatur der Iris. Die Pupille des enukleierten Froschauges reagiert dem Suprarenin gegenüber mit einer geradezu unglaublichen Empfindlichkeit derart, daß

---

1) Vgl. H. H. MEYER und R. GOTTLIEB, Exper. Pharmakologie, 3. Aufl. 1914, S. 133—139.

2) BARGER und DALE.

3) LANGLEY, EHRMANN, HELENE WASTL (Zeitschr. f. Biol. 1921, Bd. 74).

4) Da Normalserum erregend, Adrenalin hemmend auf den überlebenden normalen Meerschweinchenuterus wirkt, soll sich dieser am besten für eine Schätzung des Adrenalingehaltes des Blutes eignen. L. ADLER (Arch. f klin. Med 1914, Bd 114, S. 283) glaubte so im Blute von Basedowikern eine Adrenalinvermehrung nachweisen zu können.

5) H. H. MEYER, Wiener med. Wochenschr. 1920.

6) R. KOLM und E. P. PICK, Pflügers Arch. 1920, Bd. 184.

sie dasselbe bereits in einer Verdünnung von 1 10 bis 20 Millionen durch den Eintritt der Mydriasis anzeigt. Auch beim intakten Frosche bewirkt Applikation des Giftes maximale Pupillenerweiterung. Ganz anders dagegen verhält sich das Säugetier, hier ist unter normalen Verhaltnissen die Instillation des Suprarenins in bezug auf die Pupillenweite ganz oder fast ganz unwirksam. Wird jedoch das Ganglion cervicale supremum des Sympathikus reseziert, so tritt, wie MELTZER[1]) gefunden hat, nach Einträufelung von Suprarenin in den Bindehautsack eine Pupillenerweiterung ein, die beim intakten Tiere ausgeblieben war. OTTO LOWI[2]) gebuhrt das Verdienst, den Wegfall sympathischer Hemmungen, der offenbar im Eintritte der Suprareninmydriasis beim Säugetier zum Ausdrucke gelangt und den er z. B. nach Pankreasexstirpation, bei manchen Fällen von Diabetes und von Morbus Basedowii beobachtet hat, methodisch verwertet zu haben ZAK[3]) hat die Suprareninmydriasis bei den verschiedensten Formen peritonealer Reizung (bei Magenkarzinomen, nach verschiedenen Bauchoperationen, bei Peritonitis usw) wahrgenommen SHIMA[4]) hat unter KREIDLS Leitung gefunden, daß von einer bestimmten Region des Frontallappens des Großgehirnes, sowie vom Zervikal- und oberen Dorsalmarke aus Hemmungen zum Sphincter pupillae verlaufen, deren Ausfall den Eintritt der »LOWIschen Reaktion« bedingt. FROHLICH und LOWI[5]) sahen dieselbe unter dem Einflusse kleiner Kokainmengen, E. P PICK und PINELES[6]) bei Tieren, die mit korperfremden Eiweißkorpern vorbehandelt worden waren, eintreten usw. Es scheint mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß das LOWIsche Phänomen ein sehr wertvolles Reagens auf gewisse Zustandsänderungen im Bereiche des sympathischens Nervensystems darstellt deren genaueres Studium und deren Wertung weiterer Forschungsarbeit vorbehalten bleibt[7]).

Das Suprarenin übt nicht nur auf glatte Muskeln und das Herz, sondern auch auf quergestreifte Skelettmuskeln eine charakteristische Wirkung aus. Dieselbe kann an Kaltblütermuskeln leicht demonstriert werden. Wird die Schenkelmuskulatur eines Frosches durch rhytmische elektrische Reizung vom Ischiadikus aus fast ganz erschopft, so kann eine Suprarenininjektion eine Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit bewirken Auch hier scheint es sich nicht um eine direkte Beeinflussung der kontraktilen Substanz, vielmehr um eine Sensibilisierung von Nervenendapparaten zu handeln[8]).

Dem Suprarenin wird auch eine entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben, insofern es den Austritt von Plasma und weißen Blutkorperchen aus den Kapillaren erschweren soll.

Eine Gewöhnung des Organismus an wiederholte Suprarenindosen, insbesondere eine Abschwächung der Wirkung des im Organismus vorkommenden l-Suprarenins durch Vorbehandlung mit synthetisch

---

1) J. J. MELTZER und C. MELTZER, Zentralbl. f Physiol. 1903, Bd 17, S 651, 1904, Bd. 18, S 317 und Amer. Journ of Physiol. 1904, Bd 11, S 28, 40 — Nach K. SHIMIDZU (Pharm. Inst. Freiburg i. B.), Arch. f. exper. Pharm 1924, Bd. 104, S. 254, steigt beim Kaninchen nach Exstirpation des zur Iris gehörigen sympathischen Ganglions die Adrenalinempfindlichkeit der Iris auf das 16 bis 40fache.

2) O. LOWI, Arch. f. exper Pathol. 1908, Bd 59, S. 83.

3) E ZAK, Verh. d. 25. Kongr. f. innere Med. 1908, S. 392, Pflügers Arch. 1910, Bd. 132, S. 147.

4) R. SHIMA, Pflügers Arch 1909, Bd 126, S. 269; 1909, Bd. 127, S. 99.

5) A. FROHLICH und O. LOWI, Arch. f. exper. Pathol 1910, Bd. 62, S, 159.

6) E. P. PICK und F. PINELES, Verh d 25. Kongr f. innere Med. 1908, S. 366. — H. BORUTTAU, Pflügers Arch. 1899. Bd 78, S. 97.

7) Vgl R. COROS, Die Adrenalinmydriasis in ihrer diagnostischen Bedeutung. Wiesbaden 1911, Verlag Bergmann.

8) Vgl DESSY und GRANDIS, Arch. ital. de Biol. 1904, Bd 41, S 225. — A. PANELLA, ibid. 1907, Bd. 48 S. 430. — J. JOTEYKO, Journ. méd. de Bruxelles 1903, S 417, 459, 449 — W. RADWANSKA, Anz Akad. Krakau 1910, Biochem Zentralbl. 1910, Nr. 1645.

gewonnenem r-Suprarenin ist behauptet worden; doch liegen diesbezüglich keine übereinstimmenden Angaben vor[1]).

Blutgefäßerkrankungen nach Supraenininjektionen.

Unter den Wirkungen wiederholter Suprarenininjektionen sind es vor allem die Blutgefäßerkrankungen, welche das Interesse von Physiologen und Pathologen ganz besonders zu fesseln vermochten. Die zuerst von JOSUÉ gemachte Wahrnehmung, daß oftmalige intravenöse Injektion kleiner Suprareninmengen insbesondere bei Kaninchen schwere arteriosklerotische Veränderungen der großen Arterien hervorrufen kann, ist so außerordentlich oft nachgeprüft und bestätigt worden, daß die negativen Befunde einzelner Autoren dem gegenüber nicht in Betracht kommen[2]). Der vorgebrachte Einwand, daß arteriosklerotische Veränderungen auch als Spontanerkrankung bei Kaninchen sehr häufig vorkommen, trifft nicht zu. Denn ein Beobachter[3]) hat bei Untersuchung eines Riesenmateriales von vielen hundert Kaninchen eine solche nur in 3 Prozent der Fälle angetroffen, dagegen hat ein anderer Beobachter[4]) unter 70 Kaninchen, die zahlreiche Suprarenininjektionen erhalten hatten, ein einziges gefunden, bei dem Aortenveränderungen ganz ausgeblieben waren. Meines Erachtens ist es also wirklich Skepsis am unrechten Platze, wenn man etwa die Erscheinung als solche in Frage ziehen will.

Dieselbe verdient schon wegen ihrer Analogie zu der menschlichen Arteriosklerose ein besonderes Interesse. Die Existenz einer solchen Übereinstimmung wird allerdings immer und immer wieder bestritten. Eine sehr gründliche Untersuchung, die im Paltaufschen Institute[5]) ausgeführt worden ist, lehrt jedoch, daß zwischen Suprarenin- und menschlicher Arteriosklerose wirklich weitgehende Analogien bestehen.

Was die Ursache dieser Veränderungen betrifft, ist vorderhand keine Einigung darüber erzielt worden, ob die blutdrucksteigernde Wirkung des Suprarenins als solche in erster Linie für die Erkrankung verantwortlich zu machen sei, oder ob eine toxische Beeinflussung der Gefäße im Vordergrunde stehe.

Daß der erstere Faktor wesentlich beteiligt ist, kann, wie ich glaube, nicht wohl bezweifelt werden, da vielfach festgestellt worden ist, daß blutdrucksteigernde Substanzen der verschiedensten Art (wie Ergotin, Nikotin, Digitoxin, Strophantin, Chlorbarium) unter Umständen ähnliche Gefäßveränderungen zu erzeugen geeignet sind. Auch ist gezeigt worden, daß analoge Gefäßlasionen künstlich bei verschiedenen Versuchstieren erzeugt werden können, wenn man die Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterie wiederholt kurze Zeit komprimiert, und zwar scheint es, »daß nicht die Drucksteigerung allein, sondern die mit der plötzlichen Druckänderung einsetzenden starken Schwankungen im Arteriensystem, durch welche die Elastizität der Gefäßwand in besonderer Weise in Anspruch genommen wird, für die Gefäßschädigungen verantwortlich zu machen sind«.

Andere Autoren haben nicht die mechanische, sondern die toxische Schädigung der Gefäßwand besonders hoch eingeschätzt. Ich vermute, daß beide Momente ihren Anteil an derselben haben dürften. Auch myokarditische Veränderungen sind unter der Einwirkung des Giftes gelegentlich bei Tieren beobachtet worden.

JOSUÉ war ursprünglich geneigt, die Atheromatose beim Menschen ganz allgemein als eine Folge einer Hypersekretion der Nebennieren anzusprechen. Diese

---

[1]) A FRÖHLICH (Pharmakol. Inst. Wien), Zentralbl. f Physiol. 1909, Bd 23, S 254. — E ABDERHALDEN und SLAVU, Zeitschr. f. physiol. Chem 1909, Bd 59, S. 129. — E. ABDERHALDEN und K. KAUTSCH, ebenda 1909 Bd 61, S. 119. — E ABDERHALDEN, K. KAUTSCH und F. MÜLLER, Zeitschr f. physiol. Chem. 1903, Bd. 62, S. 404. — N WATERMAN, Zeitschr. f physiol Chem. 1909, Bd. 63, S. 290; Sept 1911, Bd 74, S 272. — L. POLLAK (Pharmakol. Inst. Wien), ebenda 1910, Bd. 68, S 69.

[2]) **Literatur über Blutgefäßerkrankungen nach Suprarenininjektionen:** G. BAYER, Ergebn. d. pathol. An. 1910, Bd. 14, S 72—82. — A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 223—229 und spätere Auflagen.

[3]) A BENNECKE, Virchows Arch. 1908, Bd. 191, S 360.

[4]) F. FALK (Med. Klinik Graz), Zeitschr f. exper Pathol 1907, Bd. 4, S 360.

[5]) L. BRAUN (Inst. f. allgem. und experim. Pathol, Vorst. Paltauf, Wien), Sitzungsber. d. Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. 1907, Bd. 116, III.

Auffassung hat auf berechtigten Widerspruch gestoßen und ist gegenwärtig wohl allgemein verlassen. Dagegen scheint mir die Frage, ob es nicht Fälle gibt, wo ein solcher Zusammenhang tatsächlich besteht, durchaus erwägenswert zu sein. Man wird mir zugeben müssen, daß ein Fall[1]), wo bei einem zweijährigen Kinde bei der Obduktion hochgradige Arteriosklerose und gleichzeitig ein großer aus chromaffinen Zellen bestehender Tumor angetroffen worden ist, immerhin zu denken gibt.

Wesen des Nebennieren-diabetes.

Der Gedankengang, der uns nunmehr näher beschäftigen soll, nimmt von der Entdeckung des Nebennnierendiabetes[2]) seinen Ausgangspunkt.

F. Blum in Frankfurt am Main hat im Jahre 1901 die merkwürdige und wichtige Entdeckung gemacht, daß die Injektion des blutdrucksteigernden Bestandteiles der Nebenniere (dem heutigen Stande des Wissens nach also des Suprarenins oder Adrenalins), bei verschiedenen Versuchstieren eine intensive Glukosurie von kurzer Dauer zur Folge hat. Das außerordentlich große Interesse, das von klinischer und physiologischer Seite her dem Diabetesprobleme stets entgegengebracht worden ist, macht die auch heute noch nicht versiegende Flut von Publikationen begreiflich, welche von dieser Entdeckung her ihren Ursprung genommen hat.

Die glukosurische Wirkung des Suprarenins macht sich nur bei subkutaner, intravenöser und intraperitonaler Applikation bemerkbar Per os sind selbst sehr große Dosen ohne Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel und Blutdruck. Die Glukosurie steht in unmittelbarer Beziehung zu den Glykogenbeständen in der Leber und zu deren Liquidation. Direkte Suprarenininjektion in eine Mesenterialvene bewirkt (nach Doyon) eine solche in geradezu stürmischer Weise, während bei Hunden mit Eckscher Fistel Suprarenin weder Hyperglykämie noch Glukosurie auslöst[3]). A. Fröhlich und L. Pollak konnten eine Zuckerausschüttung aus der Kaltblüterleber bereits erzielen, wenn diese mit einer Adrenalinlösung 1 1000000 durchströmt wurde[4]). Zwischen der Menge des im Blute vorhandenen Suprarenins und der im Harne ausgeschiedenen Zuckermenge besteht (nach Untersuchungen aus dem Straubschen Laboratorium) innerhalb gewisser Grenzen direkte Proportionalität Das Vorhandensein eines Latenzstadiums findet offenbar in dem Umstande seine Erklärung, daß der Mechanismus der Zuckermobilisierung eine gewisse Zeit braucht, um in Gang zu kommen. Für den Angriffsort des Suprarenins hält man dieselben Sympathikusfasern, deren zentrale Reizung den Effekt des Zuckerstiches bewirkt[5]). Da das Suprarenin an den Endigungen der sympathischen Fasern angreift, ist es verständlich, daß

---

[1]) J. Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Bd. 22, S. 404

[2]) **Literatur über den Nebennierendiabetes:** A. Biedl, Innere Sekretion, 1910, S. 202—204. — R. Hirsch, Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, S. 322 bis 325 und 2. Aufl. 1925, Bd. 9, S. 268ff. — G Bayer, Ergebn. d. pathol. Anat. 1910, Bd. 14, S. 101—105, 117—119. — E Abderhalden, Lehrb d Physiol. 1925, S 269—270.

[3]) Michaud (Kiel), Verh. d. Kongr. f. innere Med, Wiesbaden 1911

[4]) A. Fröhlich und L Pollak, Zentralbl. f. Physiol. 1913, Bd. 26; vgl auch Abelin (Labor. v. Asher), Biochem. Zeitschr. 1916, Bd 74 und Abelin und de Corral, ebenda 1917, Bd 83.

[5]) W. Straub, Münchener Med Wochenschr. 1909, S. 493. — H Ritzmann, Arch. f exper. Pathol. 1909, Bd. 61, S. 231; vgl. auch F. P. Underhill und O. E. Closson (Yale Univ. New Haven), Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17, S. 421. — E. Starkenstein (Pharm. Inst. Prag), Zeitschr. f. exper Pathol. 1911, Bd. 10, S 120.

Splanchnikotomie die glukosurische Wirkung nicht aufhebt[1]). Wir sehen also die Leber ihre Glykogenbestände unter der Einwirkung des Giftes liquidieren, sind dieselben reichlich (etwa nach vorausgegangener Kohlehydratmästung), so wird sich ein Zuckerstrom aus der Leber in das Blut ergießen. Sind die Glykogenvorräte dagegen schon früher durch die Wirkung von Hunger, Arbeit, Kälte oder auch durch vorausgegangene Suprarenininjektionen, Phloridzin u. dgl aufgebraucht worden, so kann die Glukosurie auch ganz ausbleiben Ich habe Ihnen aber schon früher auseinanderzusetzen Gelegenheit gehabt, daß der Organismus reichlich über Mittel verfügt, um das Zuckerniveau des Blutes konstant zu erhalten, und daß er, wenn die Kohlehydratbestände verbraucht sind, imstande ist, Zucker aus Eiweiß neu zu bilden. Ein schönes Beispiel eines derartigen Vorganges liefern uns Versuche von L. POLLAK, der im Wiener pharmakologischen Institute zu zeigen vermochte, daß bei hungernden Kaninchen, die durch Strychninkrämpfe völlig glykogenfrei gemacht worden waren, wiederholte Zufuhr von Suprarenin in steigenden Dosen zu einer Glykogenanhäufung in der Leber zu führen vermag, und zwar zu einer solchen, wie sie sonst nur bei kohlehydratgefütterten Tieren zur Beobachtung gelangt. Interessanterweise erscheinen die Muskeln, welche (als die wichtigste physiologische Verbrauchsstätte des Glykogens) im allgemeinen die Tendenz haben, die Kohlehydratbestände auf Kosten der Leber an sich zu ziehen, unter diesen Umständen ganz oder fast ganz glykogenfrei.

Nicht nur das Leber-, sondern auch das Muskelglykogen unterliegt der Mobilisierung durch das Suprarenin. Auch bei Hunden mit Eckscher Fistel oder bei hepatektomierten Kaninchen, also nach vollständiger Ausschaltung der Leber, vermag das Suprarenin, offenbar auf Kosten des Muskelglykogens, eine Hyperglykämie zu erzeugen[2]).

Die Fähigkeit der Gewebe, Zucker zu verbrauchen, wird durch Suprarenin weder gesteigert noch vermindert[3]). — Bei Hungerhunden ist Fettinfiltration der Leber nach Adrenalin eine konstante Erscheinung[4]).

Man hat in dem Vermögen des Suprarenins, die Hefegärung zu steigern, eine Analogie zu seiner Fähigkeit, eine Glykogenausschüttung aus der Leber zu bewirken, sehen wollen[5]) Versuche jedoch, die kürzlich in meinem Laboratorium[6]), ausgeführt worden sind, haben dargetan, daß diese Wirkung keine spezifische und etwa einer Hormonwirkung vergleichbare sei, insofern auch andere mehrwertige Phenole, wie das Brenzkatechin, Resorzin und Pyrogallol den gleichen Effekt ausüben. Vielleicht handelt es sich nur um eine Reduktionswirkung.

Abhängigkeit der Suprareninglukosurie von der Nierenfunktion

Die Suprareninglukosurie gehört ihrem Wesen nach zweifellos zu den mit einer Hyperglykämie einhergehenden Glukosurien. Ob man auch wirklich in einem gegebenen Momente nach Suprareninapplikation das Blutzuckerniveau merklich erhöht findet, hängt von der Präzision und Schnelligkeit ab, mit der die Niere einen Zuckerüberschuß aus dem Blute in den Harn befördert. Auch in dieser Hinsicht haben die

[1]) Vgl. L. POLLAK (Pharm. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 61, vgl. auch die Beobachtungen von K. HIRAYAMA. (Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 8, S. 649.)
[2]) T. OHARA, Tohoku Journ. of exper. Med. 1925, Vol. 6, p. 191, 213.
[3]) Nach Untersuchungen des Starlingschen Institutes (Ewans und Ogawa).
[4]) P. JUNKERSDORF und P. TÖRÖK, Pflügers Arch. 1926, Bd 211, S. 414.
[5]) O. SCHWARZ, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Bd 24, S. 267.
[6]) HANS POPPER, Biochem. Zeitschr. 1925, B. 162, S. 271.

Untersuchungen des Wiener pharmakologischen Institutes wichtige Aufschlüsse ergeben. So hat es sich gezeigt, daß bei Kaninchen ein Blutzuckergehalt von 0,15—0,25 % nur dann zu Glukosurie führt, wenn (etwa durch Koffein) eine kräftige Diurese ausgelöst wird, ohne Diurese bleibt die Glukosurie aber aus. Steigt das Blutzuckerniveau über 0,25 %, so bedarf es keiner Diuresensteigerung mehr, um die Glukosurie in Gang zu bringen. Nach wiederholten subkutanen Adrenalinjektionen kann aber eine Art Gewöhnung der Niere erfolgen, so daß selbst bei einem sehr hohen Blutzuckerniveau die Glukosurie ausbleibt[1]) Während durch gewisse Nierengifte (wie Chrom, Uran, Sublimat) unter Umständen bereits bei annähernd normalem Blutzuckerniveau eine Glukosurie (»Nierendiabetes«) ausgelöst werden kann, wird durch andere Arten von Nierenschädigungen (z B temporäre Unterbindung der Arteria renalis nach ELLINGER und SEELIG[2]) die Suprareninglukosurie prompt gehemmt Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, daß Hemmungen der Suprareninglukosurie, wie sie so vielfach nach Injektion von Lymphagogis (Krebsmuskelextrakt[3]) Hirudin[4]) und Wittepepton[5]) nach Injektion von Serum, Kasein, sowie Kaseosan, (einem Kaseinabbauprodukte[6]) bei Infektionskrankheiten[7]) und künstlichem Fieber[8]), nach Exstirpation beider Nebennieren[9]) und anderen schweren operativen Eingriffen, nach peritonealen Reizen[10]), nach Chlorcalciuminjektionen[11]) u dgl beobachtet worden sind, mit einer Alteration der Kreislaufsverhältnisse in der Niere unmittelbar zusammenhängen Auch hat man die Hemmung der Adrenalin-Glukosurie durch Nikotin sowie durch Ergotoxin anscheinend mit gutem Rechte auf eine Nierendichtung bezogen

Ich habe Ihnen bereits bei früherer Gelegenheit auseinandergesetzt, daß man allen Grund hat, einen Übergang des Suprarenins aus dem Nebennierenmarke in den Blutstrom als einen physiologischen Vorgang zu betrachten. Es ist daher auch nicht weiter überraschend, daß es HERTER gelungen ist, durch Ausdrücken der unverletzten, in situ befindlichen Nebennieren Glukosurie zu erzeugen.

Hypothese der regulatorischen Einwirkung des Suprarenins auf den normalen Kohlehydratstoffwechsel.

Von hier aus, bis zu der Vorstellung, daß der Übergang des Suprarenins aus der Nebenniere in die Blutbahn unter physiologischen Verhältnissen regulatorisch in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift, ist nur noch ein Schritt. So ist denn die Vorstellung aufgetaucht, daß das von der Nebenniere aus normalerweise in den Kreislauf gelangende Suprarenin sympathische Nervenendigungen in der Leber in einen Erregungszustand versetzt (— in ähnlicher Weise, wie dies durch elektrische Reizung der Sympathici, durch den Zuckerstich, durch Reizung des zentralen Vagusstumpfes, durch die Erstickung, durch Kohlenoxyd, durch Koffein und manche Narkotika anscheinend geschieht[12]) —), und daß ein solcher Erregungszustand unter Umständen eine Ausschüttung

---

1) L POLLAK l c S 157.
2) A ELLINGER und SEELIG, Münchener Med Wochenschr 1905, Nr 11.
3) A. BIEDL und OFFER, Wiener klin Wochenschr. 1907, S 1530.
4) MIKULICICH, Arch. f exper Path, 1912, S. 69.
5) K. GLASSNER und E. PICK, Zeitschr f. exper. Pathol 1909, Bd 6.
6) F BERTRAM und A BORNSTEIN, Zeitschr f exper Med. 1923, Bd. 37. S 132. — Nach längerer Vorbehandlung mit Kasein kann allerdings die »Umstimmung« in das Gegenteil umschlagen derart, daß die Suprareninglukosurie nicht nur nicht gehemmt, sondern umgekehrt gesteigert erscheint.
7) G. GHEDINI und G. MASCERPA, Folia clinica Bd. 2, H 3 (zit. n. Zentralbl f. d. ges Biol., Bd. 11, Nr. 2508).
8) ARONSOHN, Virchows Arch. 1903, Bd 174, S 383.
9) J. GAUTRELET und L THOMAS, C. R. Soc de Biol. 1909. Bd. 66, S. 798.
10) O. v. FURTH und C. SCHWARZ, Biochem. Zeitschr 1911, Bd. 31, S. 113.
11) F. SCHRANK, Zeitschr. f. klin. Med 1908, Bd. 67, S. 230.
12) E. STARKENSTEIN (Labor. J. Pohl, Prag), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 10.

des Leberglykogens, Hyperglykämie und Glukosurie herbeiführen kann.

Daraus hat sich nun weiterhin der Gedankengang entwickelt, daß der Zuckerstich CLAUDE BERNARDS vielleicht gar nicht direkt auf die Leber einwirkt, vielmehr indirekt, auf dem Umwege uber die Nebenniere derart also, daß es infolge des Eingriffes zu einer Massenausschuttung von Suprarenin aus der Nebenniere in das Blut kommt und daß letzteres nunmehr einfach eine Suprareninglukosurie herbeifuhrt, ganz analog derjenigen, welche sich nach einer intravenosen Injektion dieser hochwirksamen Substanz in den Kreislauf einstellt.

Wirkt die Piqûre auf dem Umwege uber die Nebenniere glykosurisch?

Nachdem bereits F. BLUM [1]), der Entdecker des Nebennierendiabetes, den Gedanken geäußert hatte, daß derselbe am meisten der Glukosurie bei der Piqûre ahnelt, von der zu untersuchen sei, ob sie nicht erst auf dem Umwege über die Nebenniere auf die Leber einwirkt, ist der Zuckerstich von zahlreichen Forschern von diesem Gesichtspunkte aus näher untersucht worden

Es liegt keineswegs in meiner Absicht vor Ihnen das ganze Problem in allen seinen Phasen zu entwickeln und den Anteil der zahlreichen Forschungsarbeiten abzuwägen [2]). Wer sich dafur interessiert, möge meine Erorterungen daruber an anderer Stelle nachlesen [3]) Wir wollen uns lieber die wichtigsten vorliegenden Beobachtungen kurz vergegenwärtigen. Die Schlusse werden sich dann ohne besondere Spitzfindigkeiten ganz von selbst ergeben.

Fragen wir uns also zunachst Welche Tatsachen berechtigen zu der Annahme, daß die Piqûre ihre Wirkung auf dem Umwege über die Nebennieren entfaltet? Da ergibt sich denn folgendes.

Die Exstirpation beider Nebennieren verhindert das Auftreten der Piqûre-Glukosurie. — Nach Zuckerstich bemerkt man eine Abnahme des Adrenalingehaltes der Nebennieren Splanchnikusdurchschneidung schutzt die Nebenniere vor dieser Veranderung — Splanchnikusreizung pflegt Hyperglykamie zu erzeugen, diese bleibt jedoch aus, wenn die Nebennieren vorher exstirpiert worden sind. — Nach Nebennierenexstirpation sowie bei Morbus Addisonii ist vielfach Hypoglykamie beobachtet worden — Nach Zuckerstich beim Kaninchen sind die Mengen Adrenalin, die von den Nebennieren in den Blutstrom ausgeschüttet werden, immerhin unter Umständen groß genug (0,0005 g pro Kilo und Minute) um tatsächlich eine Liquidierung des Leberglykogens veranlassen zu können — Man hat die Nebennierenvene eines Tieres A mit der Vena jugularis eines Tieres B direkt verbunden und dann bei A den Splanchnikus gereizt· Hyperglykamie des Tieres B. — Bei Adrenalingewöhnung von Tieren wird die Piqûre unwirksam. — Nach Zuckerstich ist gesteigerter Adrenalingehalt des Blutes in der Vena cava inferior direkt nachgewiesen worden. — Derselbe führt auch zu Blutdrucksteigerung — Er bleibt auch nach nervöser Isolierung der Leber noch wirksam, wird dagegen unwirksam, wenn man vorher die Nebennieren nervös isoliert hat.

[1]) F BLUM (Frankfurt a. M), Pflügers Arch. 1902. Bd 90, S. 628.

[2]) Arbeiten von J. BIBERFELD, E TH v BRÜCKE, W V. EXNER, FREUND und MARCHAND, J. GAUTRELET, A. JARISCH, R H KAHN, J. J R. MACLEOD und R G. PEARCE, A MAYER, O. SCHWARZ, E. STARKENSTEIN, P. TRENDELENBURG, N. WATERMANN und vielen anderen.

Literatur über Beziehungen von Zuckerstich und Nebenniere: O v FURTH, Probleme I, 1912, S. 414 und II, 1913, S. 300—306 — R. ALLERS, Zeitschr f d ges. Neurologie 1914, Bd 19, S. 239—248. — RAHEL HIRSCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 9, S. 271. — E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. Physiol 1925, S 271.

[3]) O. v. FURTH l. c.

Alles in allem ein überwältigendes Tatsachenmaterial! Ich für meine Person habe mich von der Tatsache überzeugen lassen, daß wirklich Zuckerstichwirkung und Nebennieren in einem Zusammenhange stehen. Ich gestehe gerne ein, daß ich mit meinen früher diesbezüglich geäußerten Zweifeln nicht recht behalten habe. — Ich gehöre wirklich nicht zu den Leuten, die sich nicht eines Besseren belehren lassen wollen. Damit ist aber noch lange nicht gesagt, daß, wie manche Leute glauben, der Zuckerstich stets und ausschließlich auf dem Wege der Nebennieren zur Wirkung gelangen müsse.

Auch zugunsten des Umstandes, daß dem nicht so sei, läßt sich ein ansehnliches Tatsachenmaterial mobilisieren.

Wichtig ist vor allem die Tatsache, daß man auch bei nebennierenlosen Tieren durch Reizung des zentralen Vagusstumpfes, zum mindesten Hyperglykämie, unter Umständen aber auch Glukosurie zu produzieren vermag. — Das Ausbleiben der Piqûre-Glukosurie nach Nebennebennierenexstirpation ist sicherlich zum Teile durch eine Schädigung der Nierenzirkulation bedingt und wenn es auch nicht zu Glukosurie kommt, so kommt es doch vielfach, trotz Fehlens der Nebennieren zu einer Hyperglykämie. — Die glukosurische Phlorridzinwirkung bleibt auch bei nebennierenlosen Tieren erhalten. — Auch wenn man das Blut der Nebennierenvenen nach außen ableitet derart, daß es das innere Sekret unmöglich der Leber auf dem Wege des Blutstromes zuführen kann, vermag Splanchnikusreizung doch noch immer Hyperglykämie zu erzeugen.

Ich will Sie aber mit diesen Dingen nicht noch länger ermüden. Schließlich dürfte es hier auf das Herauskommen, worauf es im Leben und in der Wissenschaft so häufig ankommt, wenn die Leute das Streiten sattbekommen haben. Sie einigen sich auf ein Kompromiß, bei dem beide Parteien in einem gewissen Sinne recht behalten. Ich, für meine Person, bin mit der Vorstellung ganz zufrieden, daß die Piqûre die Nebennieren zweifellos mächtig zu beeinflussen und eine Suprareninausschüttung zu provozieren vermag, welche ihrerseits eine Glykogenliquidation seitens der Leber hervorrufen kann. Für ebenso zweifellos aber halte ich die Tatsache, daß der Zuckerstich nicht ausschließlich auf dem Umwege über die Nebennieren wirkt, vielmehr auch unabhängig von den letzteren eine Hyperglykämie herbeiführen kann.

Nach H. ELIAS führt Suprarenin beim Kaninchen eine mächtige Azidose infolge gesteigerter Milchsäurebildung herbei. Nach Suprarenininjektionen wurde der Milchsäuregehalt der Kaninchenleber etwa auf das Dreifache gesteigert gefunden. Es wäre immerhin denkbar, daß die Milchsäurebildung einer der unterstützenden Faktoren bei der Entstehung der Suprareninglukosurie sein könnte [1].

Therapeutische Anwendung der Nebennierenpräparate [2].

Die physiologische Wirksamkeit des Suprarenins, insbesondere aber sein Vermögen, in minimalen Dosen eine Zusammenziehung von Blutgefäßen und muskulösen Organen hervorzurufen, mußte naturgemäß zu einer ausgebreiteten therapeutischen Anwendung desselben führen.

Die Anwendung des Suprarenins (mit und ohne Zusatz von Kokain, Novokain u. dgl.) zum Zwecke der Anämisierung und Anästhesierung zu chirurgischen Zwecken, die Rolle, welche es in der Ophthalmologie, Rhino- und Laryngologie, Otiatrie, Gynäkologie und Urologie spielt, ist so allgemein bekannt, daß ich keine Worte darüber zu verlieren brauche. Schöne Erfolge sind auch bei Darmblutungen (bei Typhus, Dysenterie und Melaena neonatorum) erzielt worden.

---

[1] H. ELIAS und U. SAMMARTIMO, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 117.

[2] **Literatur über die therapeutische Anwendung von Nebennierenpräparaten:** G. BAYER, Lehrb. d. Organotherapie 1918, S. 341—376.

Ob die Fähigkeit des Suprarenins, den Uterus zu Kontraktionen anzuregen, sich in der Praxis als Mittel zur Stillung postpuerperaler Blutungen bewähren wird, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Eine sehr interessante praktische Anwendungsmöglichkeit des Suprarenins bei Vergiftungen ergibt sich aus den Versuchen von ALFRED EXNER[1] Dieselben sowie spätere Beobachtungen in ähnlicher Richtung[2]) haben gelehrt, daß Gifte sowohl aus der Peritonealhöhle als auch aus dem Digestionstrakte und dem subkutanen Gewebe weit langsamer resorbiert werden, wenn man durch Suprareninzufuhr eine lokale Anämisierung hervorruft Es ist z B empfohlen worden, bei einer frischen Zyankalivergiftung Suprarenin per os zu geben, den Magen auszuspülen und dann noch einmal Suprarenin in den Magen einzuführen, nach Ablauf der ersten halben Stunde soll dann keine Lebensgefahr mehr bestehen[3])

Hervorragendes Interesse beanspruchen die Versuche über Verwendung des Suprarenins zur Bekämpfung schwerer Herz- und Gefäßkollapszustände. Trotzdem RUDOLF GOTTLIEB schon im Jahre 1897 gezeigt hatte, daß bei einem Tiere, dessen Herz durch schwere Vergiftung mit Chloralhydrat oder mit Chloroform bereits zum Stillstande gebracht worden ist, der tief abgesunkene Blutdruck durch Nebennierenextrakt fast momentan wieder gehoben werden kann, während das Herz seine normale Tätigkeit wieder aufnimmt, dauerte es sehr lange, bis man ernstlich begonnen hat, diese Substanz, welche vielleicht das stärkste Analeptikum ist, welches wir zurzeit besitzen, der Therapie dienstbar zu machen. Ich erinnere mich noch sehr wohl, daß nur die feste Überzeugung, dem Nebennierenextrakte wohne in dieser Hinsicht eine heilsame Kraft inne, welche durch keinen anderen Bestandteil des Arzneischatzes ersetzt werden kann, mich bei jahrelanger Arbeit davor bewahrt hat, zu verzweifeln, wenn das so kostbare und gleichzeitig so labile Material mir immer wieder unter den Händen geschwunden ist Und als ich dann endlich glücklich so weit war, daß die wirksame Substanz, das Suprarenin, praktisch frei von Beimengungen, in zugeschmolzenen Röhrchen sterilisiert und fertig zur intravenösen Einspritzung, fabriksmäßig dargestellt wurde, nahm ich mit Enttäuschung wahr, daß die Ärzte von diesem mächtigen Analeptikum (abgesehen von vereinzelten Anwendungsversuchen bei Herzkollaps im Verlaufe der Narkose) eigentlich nichts wissen wollten. Es mußten erst wieder viele Jahre ins Land gehen, bis dasselbe Gegenstand allgemeinerer Aufmerksamkeit geworden ist. H. WINTERSTEIN[4]) ist es in vielen Fällen gelungen, bei Tieren die durch Erfrierung, Narkose, Erstickung, Kohlenoxydvergiftung »getötet« worden waren, durch herzwärts gerichtete Infusion von adrenalinhaltiger Ringerlösung die Herztätigkeit in Gang zu bringen und eine vollkommene Wiederbelebung zu erzielen

Kreislaufstörungen wie sie im Verlaufe der verschiedensten Infektionskrankheiten sowie der Peritonitis sich so oft einstellen und die unter den Begriff der »Kollapses« fallen, galten früher allgemein als Äußerungen von »Herzschwäche«

[1]) A EXNER (Wien), Zeitschr. f. Heilk., Abt. f Chir 1903, Bd. 24, S. 302 und Arch. f. exper. Pathol. 1904, Bd. 50, S. 313.

[2]) S J MELTZER, Transact. of the Assoc of americ. Physicians 1904, Bd 19 und Amer. Journ. med. Soc. 1905, Bd. 129, S. 114. — A. PATTA, Arch. di farmac. 1903, Bd. 4, Fasc. 7/8 und Arch. ital. de Biol. 1906, Bd. 46. S. 463. — A PANELLA (Pisa), Atti della Soc. Toscana di Scienze Naturali 1906, Bd 22; Arch. ital. de Biol 1907, Bd. 47, S. 17. — H JANUSCHKE (Pharmakol. Inst. Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1910, Bd. 23, Nr. 8.

[3]) J L. JONA, Intercolon. med Journ. of Australia, Bd. 7, S. 20, zit. n. Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S 339.

[4]) E. WINTERSTEIN, Münch. med. Wochenschr. 1917.

Durch ROMBERGS Untersuchungen ist man jedoch darauf aufmerksam geworden, daß die charakteristische Blutdrucksenkung vielfach durch eine Vasomotorenlähmung bedingt ist, wobei die Darmgefäße mit Blut überfüllt, die Gefäße des Gehirnes und der Haut jedoch blutleer werden und das Herz erst sekundär durch die mangelhafte Füllung in Mitleidenschaft gezogen wird.

L. HEIDENHAIN[1]) hat nun im Wormser Krankenhause damit begonnen, sobald bei einem Peritonitiker der Blutdruck in gefahrdrohender Weise absank und die gewöhnlichen Exzitantien versagten, intravenöse Kochsalzinfusionen unter Zusatz einer kleinen Suprareninmenge anzuwenden. Man bemerkte alsbald, daß der Puls kräftiger und regelmäßiger wurde, während das Gesicht sich rötete, und es gelang so durch wiederholte Injektionen, Kranke unter Umständen über eine gefährliche Krankheitsperiode hinwegzubringen.

Auch viele andere Ärzte sind bei Wiederholung des Heidenhainschen Verfahrens zu der Annahme gelangt, daß die Methode direkt lebensrettend wirken kann[2]).

»Das Adrenalin«, schreibt KOTHE, der die klinische Verwendung des Adrenalins als Kollapsmittel zuerst in Deutschland empfohlen hat, auf Grund der auf der Sonnenburgschen Klinik in Berlin gesammelten Erfahrungen, »ist das stärkste Analeptikum welches wir zurzeit besitzen. Intravenöse Adrenalininjektionen eignen sich besonders für akute gefahrdrohende Störungen der Herz- und Atmungstätigkeit. Sie sind das wirksamste Mittel bei schweren Kollapsen im Gefolge der Lumbalanästhesie und Narkose, sowie bei jedem schweren chirurgischen Shock.«

Auch bei der Herzschwäche Diphtheriekranker hat die Suprarenintherapie Anwendung gefunden[3]). Bei der Behandlung des Herzkollapses im Verlaufe von Infektionskrankheiten wird von manchen Seiten die subkutane Injektion großer Dosen bevorzugt[4]). Ich habe seinerzeit in Straßburg gemeinsam mit meinem lieben nun auch schon längst zur Ruhe eingegangenen Freunde DIETRICH GERHARDT gezeigt, daß man durch sehr langsame intravenöse Infusion von Suprarenin den Blutdruck eines Tieres sehr lange Zeit hindurch auf der Höhe erhalten kann[5]). STRAUB[6]) hat auf Grund der Untersuchungen KRETSCHMERS die pharmakologischen Grundlagen für die intravenöse Suprarenintherapie dahin festgelegt, daß man dieses Mittel, welches einer unglaublich raschen Zerstörung im Organismus anheimfällt, lange Zeit hindurch ganz langsam in stark verdünnter Lösung einfließen und so, ohne eine kumulative Wirkung oder aber eine Abschwächung befürchten zu müssen, absolute Mengen beibringen kann, die, auf einmal gegeben, tödlich wirken müßten. Daß die unvorsichtige Anwendung eines so außerordentlich differenten, in millionstel Grammen wirksamen Mittels, wie es das Suprarenin ist, nicht ohne Gefahren sein kann, ist für jeden denkenden Menschen selbstverständlich; ich habe mich übrigens schon vor vielen Jahren veranlaßt gesehen, vor einer wahllosen und unbedachten Anwendung desselben zu warnen[7]).

Man wird niemals daran vergessen dürfen, daß dem Mittel nie ganz zu trauen ist. Gerade bei ganz leichten Chloroformnarkosen kann es sehr schwere und gefährliche Zufälle herbeiführen, so bei submukösen Injektionen in der Rhinologie, wo man unbeabsichtigterweise leicht in eine Vene gerät. Bei Katzen, die nur leicht mit Chloroform narkotisiert waren, hat man nach ganz kleinen Dosen Herzflimmern und Herztod beobachtet, während bei tief narkotisierten Katzen die Injektionen vertragen worden sind.

---

[1]) L. HEIDENHAIN, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1908, Bd. 18, S. 837.

[2]) KOTHE, Therapie d. Gegenw. 1909, Bd. 95. Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 1076. — MEISSL (Gynäkol. Abt. Latzko, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 835. — CALMANN, Münchener med. Wochenschr. 1908, S. 308, 2364. — O. ROTHSCHILD (Frankfurt a. M.), ebenda 1908, Nr. 12. — J. JOHN (Mannheim), ebenda 1909, S. 1221. — HOLZBACH (Tübingen), ebenda 1911, Nr. 21.

[3]) POSPISCHIL, Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 1046, 1095.

[4]) ECKERT (Univers.-Kinderklinik Berlin), Therap. Monatsh. 1909, S. 414. — KIRCHHEIM (Klinik Mattes, Düsseldorf), Münchener med. Wochenschr. 1910, S. 2694.

[5]) O. v. FÜRTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 26, S. 24.

[6]) W. STRAUB, Münchener med. Wochenschr. 1911, S. 1288.

[7]) O. v. FÜRTH, Deutsche med. Wochenschr. 1902, S. 783.

Fast wie Märchen klingen einzelne Berichte über Lebensrettungen, die einer beherzten intrakardialen Injektion von Adrenalin zu verdanken sind. So trat einmal auf einer Frauenklinik nach Kaiserschnitt Herzsynkope ein. Alle Wiederbelebungsversuche waren vergeblich geblieben, das Herz schlug nicht mehr und der Befehl zur Überführung der Frau in die Leichenkammer wahr schon erteilt. Da kam einem der Assistenten, da ja nichts mehr zu verlieren war, der Gedanke eine Spritze zur Hand zu nehmen, direkt ins Herz einzustechen und einige Kubikzentimeter einer Adrenalinlösung zu injizieren. Das Herz begann wieder zu schlagen und wenig Wochen später verließ die »Leiche« auf eigenen Füßen munter die Klinik. — Oder ein anderes Beispiel. Ein 75jähriger Greis war wegen eines Karbunkels operiert worden, beim Anlegen des Verbandes trat Kollaps ein und Herz und Atmung standen still. Die üblichen Mittel blieben erfolglos. Nach Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 1000 in den Herzmuskel und einigen künstlichen Atembewegungen kehrte das Leben zurück[1].

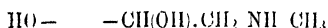
Es ist auch wiederholt gelungen, schwer asphyktische Neugeborene durch Einspritzung von Kochsalz-Adrenalinlösung in die Nabelvene zu retten[2].

Interessanterweise scheint dem Suprarenin auch in der Therapie des Asthma bronchiale eine Zukunft beschieden zu sein. Angeblich soll man imstande sein, den stärksten Asthmaanfall durch subkutane Supratenininjektionen zu koupieren. Falls wirklich, wie dies vielfach behauptet wird, der asthmatische Anfall durch einen auf Vagusreizung beruhenden Krampf der Bronchiolen ausgelöst wird, wäre an eine durch einen Antagonismus des Suprarenins dem parasympathischen System gegenüber bedingte Wirkung zu denken.

Schöne Resultate sind auch bei der Bekämpfung spastischer Zustände des Verdauungstraktes erzielt worden: beim unstillbaren Erbrechen Schwangerer, bei der Seekrankheit, bei gastrischen Krisen der Tabiker, bei der Chorea sowie bei Diarrhöen der Basedowiker[3].

Ersatzmittel der Nebennierenpräparate

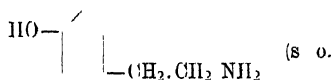
Bereits kurze Zeit, nachdem die Synthese des Suprarenins

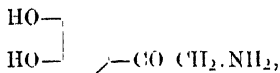
$$(HO)_2C_6H_3-CH(OH).CH_2.NH.CH_3$$

gelungen war, sind eine größere Zahl von Derivaten und Homologen[4] desselben in

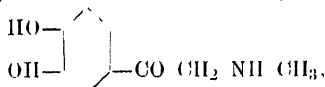
[1] E. Heydloff (Freiburg i. B.), Monatsschr. f. Geburtshilfe 1920, Bd. 51. — H. Guthmann (Erlangen), Münchener med. Wochenschr. 1921. — H. Frenzel (Greifswald), ebenda. — M. Lowy, Wiener klin. Wochenschr. 1923. — A. Schapiro, Zentralbl. f. d. ges. Med. 1925, Nr. 15.

[2] Lejbowitsch, Medizin. Klinik 1925, Nr. 4.

[3] Nach H. Eppinger und v. Noorden jun.

[4] Auch das Oxyphenyläthylamin (Tyramin) $HO-C_6H_4-CH_2.CH_2.NH_2$ (s. o. S. 60 und 61), das seinerzeit von Barger und Dale im Mutterkorne aufgefunden worden ist, zeigt dem Suprarenin ähnliche Wirkungen, wenngleich sein blutdrucksteigender Effekt weit geringer ist. Ein in manchen Gegenden zur Bekämpfung von Durchfällen verwendeter Auszug aus Gerstenkeimen verdankt seine Wirkung dem Hordenin $HO-C_6H_4-CH_2CH_2.N(CH_3)_2$

der Absicht dargestellt worden, um das Suprarenin oder Adrenalin in seiner praktischen Anwendung zu ersetzen. Bemerkenswert sind Das Aminoazetobrenzkatechin

HO—
HO— —CO $CH_2.NH_2$,

das Adrenalon (= Methylaminoazetobrenzkatechin)

HO—
OH— —CO CH_2 NH CH_3,

das Homorenon (= Äthylaminoazetobrenzkatechin)

HO—
HO— —CO CH_2 NH C_2H_5,

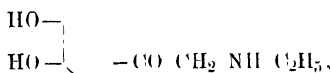
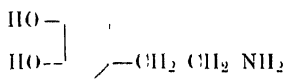
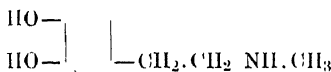
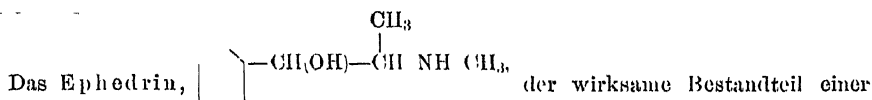
das Arterenol

HO—
HO— —CH(OH) $CH_2.NH_2$,

das Dioxyphenyläthylamin

HO—
HO— —CH_2 CH_2 NH_2

und das Epinin

HO—
HO— —$CH_2.CH_2$ NH.CH_3

— Unter diesen Substanzen, welche alle eine vasokonstriktorische, blutdrucksteigende Wirkung zu entfalten vermögen, scheint nur das (von OTTO LOWI und HANS HORST MEYER naher studierte[1]) Adrenalon zu einer größeren praktischen Bedeutung gelangt zu sein Die Wirkung derselben ist weniger intensiv, aber dauerhafter als die des Adrenalins Die geringere Giftigkeit des Adrenalons macht dasselbe für chirurgische Zwecke wertvoll, namentlich in Form damit imprägnierter Gaze (»Stryphnongaze«) zur Stillung kapillärer und parenchymatöser Blutungen z. B. bei Operationen am Gehirne, an Leber, Milz, Pankreas, an den Luftwegen usw.[2]). Auch intravenös, intramuskulär oder subkutan ist es bei Peritonitis oder Herzschwäche empfohlen worden Doch wird gesagt, daß man vorsichtig dosieren solle Bei größeren Dosen bemerkte man Blässe, Herzklopfen, Angstzustände, Tachypnoe und Schweißausbrüche[3])

Das Ephedrin, —CH(OH)—CH(CH_3) NH CH_3, der wirksame Bestandteil einer in China angeblich seit 5000 Jahren in Gebrauch stehenden Droge, wirkt ähnlich wie Adrenalin, aber viel andauernder und auch per os Es ist brauchbar zur Erzeugung einer Blutdrucksteigerung, es bewirkt, lokal appliziert, eine stundenlange Anämie der Nasenschleimhaut und wird als Asthmamittel sehr gelobt. (T. G. MILLAR, Philadelphia, Amer. Journ of Med Sciences 1925, Vol. 170, p. 157. — L. POLLAK und W. ROBITSCHEK, Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 751.) — K. K. CHEN and C. F. SCHMIDT, Journ. Amer. Assoc. 11 September 1926.

[1]) O. LOWI und H H. MEYER, Arch f. exper. Pathol. 1905, Bd. 53, S. 213.

[2]) P. ALBRECHT, Wiener klin Wochenschr. 1923, S. 4. — H. STERNBERG, Arch. f. exper. Pathol 1923, Bd. 100, S. 112.

[3]) V. KOLLERT und N. REZEK (Med. Klinik Ortner, Wien), Med. Klinik 1925, S. 977.

XXXVI. Vorlesung.

Die Schilddrüse. I.

Indem ich in der Erörterung der Physiologie jener Organe fortfahre, denen, der gegenwärtig landläufigen Bezeichnungsweise gemäß, die Eigenschaft einer inneren Sekretion zukommt, mag die heutige Vorlesung der Schilddrüse gewidmet sein. Bei einiger Überlegung wird es Ihnen ohne weiteres klar werden, daß eine »innere Sekretion«, d. h. das Vermögen, physiologisch differente Stoffe an den Kreislauf abzugeben und dadurch eine Fernwirkung durch »Hormone« auf andere Organe auszuüben, sicherlich kein Vorrecht der Nebenniere, der Schilddrüse, der Hypophyse, der Thymus, der Keimdrüsen, des Pankreas, der Zirbeldrüse und der Glandula carotica ist. Beruht doch vielmehr das wundervolle Ineinandergreifen aller Organfunktionen eben darauf, daß jedem Gewebe und jeder Zelle eine »innere Sekretion« zukommt, welche eine chemische Korrelation derselben mit anderen Zellen und anderen Geweben herstellt.

Die Schilddrüsenphysiologie wäre heute wahrscheinlich erheblich weiter, wenn dieses Organ sich nicht der Nachbarschaft der Glandulae parathyreoideae erfreuen würde. Der Umstand, daß man erst relativ spät erkannt hat, daß es sich hier um zwei grundverschiedene, funktionell und entwicklungsgeschichtlich wohlgesonderte Organsysteme handelt, macht leider einen großen Teil der einschlägigen älteren Literatur ziemlich wertlos. Auch möchte ich Sie gleich hier darauf aufmerksam machen, daß jedermann, der sich über die vergleichende Physiologie von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen einigermaßen orientiert hat, sehr wohl weiß, daß auch nicht alle neueren Literaturangaben über »Exstirpation der Schilddrüse unter sorgfältiger Schonung der Epithelkörperchen« ganz wörtlich zu nehmen sind [1]).

Immerhin ist man heute doch wenigstens so weit, das man die Ausfallserscheinungen nach Ausschaltung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auseinanderzuhalten und wohl zu definieren vermag.

Myxodem und Cachexia strumipriva.

Also machen wir uns zunächst klar, durch welche Erscheinungen der Ausfall der Schilddrüsenfunktion bei Mensch und Tier charakterisiert erscheint. Die erbarmungslose Natur ist hier dem Messer des experimentierenden Physiologen mächtig zu Hilfe gekommen, indem sie Tausenden und Abertausenden von menschlichen Wesen die Wohltat einer normal funktionierenden Schilddrüse verwehrt hat; so liegen denn die zusammengehörigen (von GULL, ORD, CHARCOT, REVERDIN und KOCHER begründeten) Symptomenkomplexe des Myxödems und der Cachexia strumipriva ziemlich scharf umrissen vor. Sie werden durch Beobachtungen [2])

---

1) Vgl. HAGENBACH, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1908, Bd. 18, S. 329.

2) v. EISELSBERG, HORSLEY, EDMUNDS, BIEDL, E. P. PICK und PINELES, v. WAGNER-JAUREGG und SCHLAGENHAUFER.

an thyreoidektomierten Schafen, Ziegen und Affen, sowie an Hundekretins ergänzt[1]).

Als auffälligste Folgen der mangelnden Schilddrüsenfunktion beim Menschen, die sich in verschiedenem Grade und wechselnder Kombination einstellen können (— am vollständigsten begegnen wir denselben bei den Formen des endemischen menschlichen Kretinismus —) wären wohl etwa folgende zu verzeichnen. Zurückbleiben im Wachstum, das mit einer erheblichen Verzögerung der Verknöcherungsvorgänge vergesellschaftet ist, Hypoplasie der Sexualdrüsen (Thymuspersistenz); Hypertrophie des drüsigen Anteiles der Hypophyse, (dem kolloidalen Anteile derselben ist zuweilen eine vikariierende Funktion für die Schilddrüse zugeschrieben worden). Ferner treten eigenartige trophische Störungen der Haut auf, dieselben bestehen einerseits in einer trockenen, abschilfernden Beschaffenheit der Epidermis, Haarausfall, und in einer Sistierung der Schweißsekretion, anderseits in einer eigenartigen ödematösen Schwellung. Die Annahme, daß es sich dabei um Anhäufung einer Muzinsubstanz handelt (— daher die Bezeichnung »Myxödem« —) ist unbewiesen, auch um ein eigentliches Ödem handelt es sich nicht, da sich beim Einschneiden keine Flüssigkeit entleert, ich vermute, daß eine Änderung der Quellungsverhältnisse und des Wasseraufnahmsvermögens des Bindegewebes vorliegen dürfte, welche übrigens auch die Schleimhaut der Zunge, der Nase und des Rachens betreffen kann. Mit diesen Veränderungen kann ein Zustand allgemeiner Kachexie und eine mehr oder minder ausgebildete Idiotie einhergehen.

Sehr charakteristisch ist die durch den Schilddrüsenausfall bewirkte Stoffwechselstörung. Es handelt sich[2]) um ein Darniederliegen des gesamten Kraftwechsels, wobei auch der Verbrauch des ruhenden Körpers um 50—60% der Norm gegenüber herabgesetzt sein kann. Der geringen Nahrungsaufnahme und dem niederen Kalorienverbrauch entspricht eine geringe Urinmenge und Stickstoffausscheidung[3]). Eine erhöhte Toleranz gegenüber großen Zuckerdosen[4]), die sich darin äußert, daß Mengen von Glukose, welche sonst mit Sicherheit alimentäre Glukosurie herbeiführen, vertragen werden, könnte durch eine verlangsamte Resorption erklärt werden, die sich auch in der verzögerten Ausscheidung eingeführter Farbstoffe geltend macht.

Folgen der Schilddrüsenexstirpation bei Tieren.

Sehr zahlreiche Versuche der Schilddrüsenexstirpation bei verschiedenen Tieren haben etwa folgende hervorstechende Folgeerscheinungen ergeben: Verringerung der Stickstoffausscheidung[5]), Herabminderung des Gaswechsels[6]) und

---

[1]) **Literatur über den Ausfall der Schilddrüsenfunktion:** A. v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie 1901. — A. Magnus-Levy, Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 311—323. — C. A. Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus, 2. Aufl. Wien und Leipzig 1909. — A. Biedl, Innere Sekretion 1910, S. 62—86. — R. Hirsch, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 3, I, S. 297—298, Bd. 4, II, S. 181—190, 2. Aufl. 1925, Bd. 9, S. 229ff. — F. Schlagenhaufer und J. v. Wagner-Jauregg, Beitr. z. Ätiol. u. Path. d. endem. Kretinismus. Verl. von F. Deuticke, Wien 1910.

[2]) A. Magnus-Levy, l. c. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, Bd. 52, S. 201; 1906, Bd. 60, S. 196, vgl. W. Scholz (Graz), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 2, S. 271. — G. v. Bergmann u. a.

[3]) A. Steyrer, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1907, Bd. 4, S. 737.

[4]) J. A. Hirschl, Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 1902, Bd. 22, S. 196.

[5]) H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66; vgl. dagegen A. Hougardy und L. Langstein, Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 61, S. 633.

[6]) E. Abderhalden, Pflügers Arch. 1925, Bd. 208, S. 476.

Störungen des Wärmehaushaltes (verminderte Reaktion auf Wärmestich[1]) und verminderte Wärmeregulierung derart, daß die Tiere sozusagen poikilotherm werden können. Weiterhin hat man Störungen gewisser Vorgänge des intermediären Stoffwechsels bemerkt (wie der Bildung von Methyltellur nach parenteraler Zufuhr von telluriger Säure[2]). Bei thyreopriven Kaninchen wurde der Gehalt der Leber an Phosphatiden vermindert, das Cholesterin dagegen vermehrt gefunden[3]. Mehrfach wurde bei schilddrüsenlosen Tieren auch sekundäre Anämie sowie Lymphozytose beobachtet, sowie gestörte Blutregeneration, nach künstlichen Blutverlusten und bei Sauerstoffmangel, (umgekehrt sollen Schilddrüsenextrakte eine mächtige Neubildung roter Blutkörperchen hervorrufen[4]). Ferner Herabsetzung der Phagozytose[5], schließlich gehemmte Regeneration künstlicher Haardefekte[6].

Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf Ausfallserscheinungen

Während, wie wir gesehen haben, es kaum gelingt, die Erscheinungen nach Ausfall der Nebennierenfunktion durch Zufuhr des physiologisch so wirksamen Suprarenins in merklicher Weise günstig zu beeinflussen, ist die mächtige Wirkung bemerkenswert, welche die Einführung von Schilddrüsensubstanz auf jene Erscheinungen ausübt, welche sich nach Ausfall der Thyreoidea einstellen[7].

Allgemein bekannt sind die glänzenden Erfolge, die von KOCHER und sehr vielen anderen bei Behandlung der Cachexia strumipriva und des Myxödems durch Schilddrüsenfütterung erzielt worden sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß nach Exstirpation der Thyreoidea durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz in frischer oder getrockneter Form der Eintritt von Ausfallserscheinungen jahrzehntelang hintangehalten werden kann und daß sich solche auf das allerprompteste einstellen, sobald die Medikation für längere Zeit unterbrochen wird. Wahre Wunderdinge wissen die Ärzte von den Erfolgen bei Behandlung des Myxödems und des Kretinismus zu erzählen. Nach relativ kurzer Zeit sieht man, Hand in Hand mit einer Änderung des psychischen Verhaltens, einer Hebung des Appetits, der Verdauung, der Harnsekretion, des Gaswechsels und dem Schwinden des Kropfes, einen Rückgang der ödematösen Hautschwellungen, die Schweißsekretion, ein normales Haarwachstum und die normalen Genitalfunktionen setzen ein; noch in relativ vorgerückten Jahren können die Knochen zu wachsen beginnen und Versäumnisse in der Entwicklung nachholen. Innerhalb einiger Monate lernen derartige Kinder gehen und sprechen. Eine systematische Behandlung des endemischen Kretinismus ist nicht nur ein humanitäres, sondern in manchen Ländern auch ein nationalökonomisches Problem. Hat doch z. B. eine Volkszählung in Frankreich die erschreckende Zahl von 120000 Kretins ergeben. Der

[1]) L. ASHER 1921, Bd. 120; vgl. auch F. HILDEBRANDT, Arch. f. exper. Pathol. 1921, Bd. 90. — MANSFELD u. a.

[2]) E. ABDERHALDEN l. c., vgl. auch B. STUBER und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 143, S. 221 und RONAS, Ber. Bd. 23, S. 113.

[3]) C. ARTOM (Labor. von A. Lombroso), Arch. di Scienze biol. 1923, Vol. 5, p. 22.

[4]) G. MANSFELD, Pflügers Arch. 1913, Bd. 152.

[5]) L. ASHER und K. FURUYA, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 410 und 425.

[6]) L. ASHER und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163, S. 161, Bd. 166, S. 295—361. — ASHER schließt aus Untersuchungen histologischer und physiologischer Art, daß die Schilddrüse ebenso wie die Thymus einen fördernden, die Milz dagegen einen hemmenden Einfluß auf die blutbildende Funktion des Knochenmarkes ausübe.

[7]) In leichteren Fällen, die frühzeitig in Behandlung genommen worden sind, konnten Dauerheilungen erzielt werden. Häufig traten nach Aussetzen der Medikation Rückfälle ein; doch kommt man dann meist mit kleineren Dosen aus — vielleicht weil Schilddrüsenreste wieder funktionsfähig geworden sind. (WAGNER V. JAUREGG.)

Wiener Neurologe WAGNER v. JAUREGG[1]) hat sich durch sein energisches Eintreten für eine von Staatswegen durchzuführende Behandlung des endemischen Kretinismus zweifellos sehr große Verdienste erworben; mit der seit einigen Jahren auf Staatskosten in Steiermark durchgeführten Behandlung von Kretins mit Schilddrüsentabletten ist bereits ein vielversprechender Anfang gemacht worden

E. P. PICK und F. PINELES[2]) haben durch schöne Versuche an thyreopriven Ziegen gezeigt, daß Schilddrüsenfütterung den Ausfallserscheinungen entgegenzuwirken vermag. Auch die aus Schilddrüsen gewonnene globulinartige Eiweißsubstanz, das Thyreoglobulin, erwies sich wirksam, und zwar wurde die Wirksamkeit desselben durch kurzdauernde Verdauung geschwächt, durch langdauernde Pepsin- und Trypsinverdauung aufgehoben Dagegen ließ das Jodothyrin, welches so lange Zeit als »wirksame Substanz der Schilddrüse« sich einer allgemeinen Wertschätzung erfreut hatte, hier gänzlich im Stiche.

Transplantation d. Schilddrüse

Daß unter diesen Umständen auch von der Transplantation der Schilddrüse Erfolge zu erwarten sind, liegt auf der Hand. Die ersten einschlägigen Versuche rühren von M. SCHIFF her. Der Beweis jedoch, daß implantierte Schilddrüsen wirklich einzuheilen vermögen, ist im Jahre 1892 von ANTON v EISELSBERG[3]) erbracht worden. Mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer reichlichen Vaskularisation hat KOCHER die spongiöse Substanz der Tibia, PAYR[4]) die Milz, CHRISTIANI das subkutane, v EISELSBERG und HANS SALZER[5]) das präperitoneale Gewebe als Einpflanzungsort empfohlen. Merkwürdigerweise scheint die Einheilung bei schilddrüsenlosen Tieren viel leichter zu erfolgen als bei normalen, das eingeheilte Organ dürfte im ersteren Falle einer vikariierenden Hypertrophie unterliegen. Vor einigen Jahren hat die Mitteilung eines von PAYR operierten Falles Aufsehen erregt· Es handelte sich um ein Kind mit schwerem Myxödem, bei dem die Schilddrüsenfütterung versagt hatte Die Mutter dieses Kindes brachte demselben einen großen Teil ihrer eigenen Schilddrüse zum Opfer, und diese wurde in ganz frischem Zustande dem Kinde in seine Milz transplantiert. Der Erfolg war zunächst ein eklatanter, doch scheint derselbe in bezug auf seine Dauer den Hoffnungen nicht durchaus entsprochen zu haben. Bei jedem Transplantationsversuche wird ja die Frage schwer zu entscheiden sein, ob das transplantierte Organ wirklich in vollem Umfange seine »innersekretorische« Tätigkeit aufgenommen hat, oder ob einfach ein in demselben angehäufter Vorrat des fertigen wirksamen Produktes langsam der Resorption anheimgefallen ist derart, daß der Organismus Zeit gefunden hat (etwa durch Hypertrophie vikariierender Organe) sich auf die neuen Existenzbedingungen einzustellen.

BORST und ENDERLEN[6]), welche die Verpflanzung von Schilddrüsen-

---

[1]) J. WAGNER v. JAUREGG, Mitt. d. Vereins d. Ärzte in Steiermark 1893, Nr. 4 und Wiener klin. Wochenschr. 1900, S 419; 1904, S. 835, 1907, S. 33; vgl dort die einschlägige **Literatur.** Lehrb der Organotherapie 1914, S. 124—136.

[2]) l. c.

[3]) A. v. EISELSBERG, Wiener klin. Wochenschr 1892, S. 81; vgl. auch ENDERLEN (Marburg), Mitt a. d Grenzgebieten d Med. u. Chir 1898, Bd. 3, S. 474.

[4]) PAYR, Arch f. klin. Chir. 1906, Bd. 80, S 730.

[5]) H. SALZER, Arch. f klin. Chir. 1909, Bd. 89, S. 881 und Wiener klin. Wochenschrift 1909, S 370.

[6]) BORST und ENDERLEN (Path Inst. u. Chir. Klinik Würzburg), Zeitschr f. Chir. 1909, Bd 99, S. 114, 135.

teilen von Mensch zum Menschen in einigen Fällen gewagt hatten, vermochten (trotzdem sie die von CARREL zu hoher Vollkommenheit ausgebildete Technik der Gefäßnaht anwandten) in keinem Falle den Beweis zu erbringen, daß das überpflanzte Schilddrüsengewebe sich definitiv erhalten habe. WAGNER v. JAUREGG[1]) faßt seine Ansichten dahin zusammen, daß die Einheilung der Schilddrüse von einem Tiere auf ein Tier einer anderen Art unmöglich sei Auf ein Individuum derselben Art dagegen sei sie unter besonders günstigen Umständen (z B Thyreoidea eines Blutsverwandten, eines Embryos oder Neugeborenen) möglich

Jodgehalt der Schilddrüsen

Dank der Leichtigkeit, mit der selbst minimale Jodmengen in Geweben nach Zerstörung aller organischer Substanzen durch eine oxydative Schmelze auf kolorimetrischem Wege genau bestimmt werden können, liegen über den Jodgehalt normaler und entarteter Schilddrüsen sehr zahlreiche Daten vor[2]). Wenn wir dieselben überblicken, so ergibt sich zunächst, daß der Jodgehalt der Schilddrüse sehr großen Schwankungen unterworfen ist und offenbar in erster Linie vom Jodgehalte der Nahrung beeinflußt wird, derselbe ist bei Pflanzenfressern am höchsten, bei Fleischfressern am niedrigsten, und kann hier sogar auf Null absinken, die Schilddrüsen von Föten und Neugeborenen sind jodfrei Durch Verabreichung jodreicher Nahrung gelingt es leicht, eine Jodanhäufung in der Schilddrüse zu bewerkstelligen. Der Jodgehalt der Schilddrüsen ausschließlich mit Fleisch gefütterter Hunde ist minimal; nach Fütterung mit Hundekuchen, findet sich 0,05% Jod in der Trockensubstanz. Die analoge Mittelzahl für Ziegen beträgt 0,63%[3]). Die Schafe auf den Orkneyinseln, welche viel jodreiche Algen als Nahrung verzehren, enthalten in ihrer Schilddrüsentrockensubstanz bis 1,15% Jod[4]) Bei belgischen Kriegsverletzten, die wenige Stunden nach ihrer Verletzung gestorben waren, fand sich im Mittel 0,23%[5]). Als Normalzahl für Nordamerika wird 0,22%[6]) angegeben, für Schweden 0,13%[7]), für die Schweiz 0,09%[8]), für Steiermark nur 0,02%[9]). Der Jodgehalt von Kröpfen ist sehr variabel und, wie OSWALD behauptet, vor allem vom Kolloidgehalte abhängig, wenigstens fand der Genannte nur solche Kröpfe jodfrei, welche sich bei mikroskopischer Untersuchung kolloidfrei erwiesen. Andererseits hat OSWALD aber auch gezeigt, daß Kolloidkröpfe ein Thyreoglobulin enthalten, das besonders arm an Jod ist. Der flüssige Inhalt von Zystenkröpfen kann auch ganz jodfrei sein. Kein Mensch kann behaupten, daß dies durchsichtige Verhältnisse seien[10]). MONÉRY behauptet auf Grund seiner bei geistig abnormalen Personen ausgeführten Untersuchungen, daß der Jodgehalt der Thyreoidea bei Individuen, die an Exzitationszuständen

[1]) J. WAGNER v. JAUREGG, Lehrb d. Organotherapie 1914, S 96—99.

[2]) **Literatur über den Jodgehalt der Schilddrüsen:** A MAGNUS-LEVY, v Noordens Handb 1907, 2. Aufl, Bd 2, S 339—341 — R. HIRSCH, Handb d. Biochem 1910, Bd 3, I. S. 283—289 und 2. Aufl. 1925, Bd. 9, S 238—244, vgl. auch A. SEIDELL (Washington), Journ of biol Chem 1911, Vol. 10, p. 95. — G WELLS, Chemical Pathol., 5. edition 1925, p 689—694.

[3]) R. ARNOLD et E. GLEY, Journ de Physiol. et Pathol. 1923, Vol 21, p. 498.

[4]) A. HUNTER and S. SIMPSON, Journ. of biol. Chem 1916, Vol 20, p. 119.

[5]) E ZUNZ, Arch. internat. de Physiol. 1921, Vol 16, p. 288.

[6]) MARINE and LENHARD, Arch. internat. med 1909, Vol. 4, 9. 440

[7]) S. JOLIN, Festschr. f. Olaf Hammarsten, Wiesbaden 1906, Jahresber. f. Tierchemie, Bd. 36, S. 518.

[8]) A. OSWALD, Zeitschr. f physiol Chemie 1897, Bd. 23, S 265

[9]) v. ROSITZKY, Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 37.

[10]) Näheres und Literatur bei GIDEON WELLS, l. c. 1925, p. 692—694.

leiden, größer sei als derjenige bei Schwachsinnigen und Kretins Jolin endlich fand bei ausgedehnten Untersuchungen des Jodgehaltes der menschlichen Schilddrüsen in Schweden denselben so regellos, daß er das Jod als einen nebensächlichen Bestandteil der Schilddrüse ansicht.

Man war früher geneigt, zu glauben, daß das Jod ein der Schilddruse durchaus eigentumlicher Organbestandteil sei; das ist aber durchaus nicht der Fall. Wir wissen heute, dank den Arbeiten von Justus und anderen, daß Jod, wenn auch in sehr geringen Mengen, in den meisten tierischen Organen nachweisbar ist. So fand sich z. B. bei Untersuchung der Organe des Kalbes zwar weitaus das meiste Jod in der Schilddruse, daran reiht sich die Hornsubstanz, und dann folgen, allerdings in weitem Abstande, die anderen Organe

Kocher hat regelmaßige Beziehungen zwischen Jod- und Kolloidgehalt der Schilddrüsen bestritten und gemeint, es sei insbesondere eingedickter Follikelinhalt, welcher jodreich sei. Auf das Vorkommen interessanter Saisonschwankungen bei Schlachttieren ist von amerikanischen Autoren hingewiesen worden[1]) Die Schilddrusen waren im Juni bis November etwa 3mal jodreicher, als zwischen Dezember und Mai[2]).

Ätiologie des Kropfes — Jodbedarf des Organismus.

Die Frage der Ätiologie des endemischen Kropfes stellt ein eigenartiges und reizvolles Problem dar Lange Zeit war die Vorstellung vorherrschend, das Trinkwasser sei schuld Das war auch sicherlich z B in einem Falle recht naheliegend, wo eine 10köpfige Bahnwarterfamilie ein ganz einsames Hauschen mit einem Ziehbrunnen daneben bewohnte und nun samt und sonders am Kropfe erkrankte, auch Hunde und Ratten, die vom selben Wasser getrunken hatten, waren diesem Schicksale nicht entgangen[3]) Andererseits mußte man aber notgedrungen an eine richtige Infektion denken, wenn man z B. gesehen hat, daß die Fäzes von Kropfträgern die Übertragung des Übels zu vermitteln schienen — oder wenn in einer Kaserne eine ganze Kompagnie erkrankte und nur die auswarts wohnenden Offiziere gesund geblieben waren[4]). Und dennoch steckt offenbar nicht hier des Pudels Kern

Insbesondere den rastlosen Bemuhungen des Wiener Neurologen Wagner v Jauregg und seiner Mitarbeiter[5]) einerseits, zahlreicher Schweizer Ärzte[6]) andererseits ist es nunmehr gelungen, darzutun, daß weder die Wasser- noch die Infektionstheorie zu genugen vermag, daß vielmehr Kropfe dort entstehen, wo dem Organismus zu wenig Jod durch Wasser, Luft und Nahrung zugefuhrt wird. Diese Jodmangelhypothese ist bereits im Jahre 1849 von Prevost aufgestellt worden Kustengegenden sind meist kropffrei, je weiter man sich von der Meereskuste entfernt, desto mehr nimmt das mittlere Gewicht der menschlichen Schilddruse zu Mc Clendon in Amerika und Th v. Fellenberg in der Schweiz haben unabhangig voneinander gefunden, daß ein hoher Jodgehalt der Erde, Gesteine und Nahrungsmittel sich nur in kropffreien Gegenden findet und umgekehrt. Die Hauptquelle fur

---

[1]) Seidell and Fenger, Journ of biol. Chem. 1913, Vol. 13, p. 517

[2]) Bei der therapeutischen Anwendung von Schilddrüsenpräparaten ergeben sich aus den kolossalen Schwankungen des Jodgehaltes große Nachteile; insbesondere können dieselben vielfach kardiovaskuläre Störungen veranlassen. Die Einfuhrung von Präparaten mit genau dosiertem Jodgehalt durch E. Lenk und P Liebesny (»Thyreoidea konstant« mit 0,2 mg Jod pro Tablette, Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 782) ist daher als ein Fortschritt zu begrüßen

[3]) B. Breitner (Klinik Eiselsberg, Wien), Wiener klin. Wochenschr 1912 — Ferner De Quervain, Bircher, Knappenburg u a.

[4]) Vgl. Mc Carrison, »The Thyroid gland« New York 1917.

[5]) K Landsteiner, F Schlagenhaufer und J. Wagner v. Jauregg, Sitzungsber Wiener Akad 1914, III Abt., S. 123. — J. Wagner v. Jauregg, Wiener klin. Wochenschr 1922, Nr. 16; 1924, Nr. 16, 1925, Nr. 48.

[6]) Wilms, Bircher. v. Fellenberg, Hunzeker und Eggenberger, Dieterle Hirschfeld und Klinger, de Quervain, Bernhardt, Finkbeiner, Siebenmann u. a — Vgl F. de Quervain, Asher-Spiros Ergeb. 1925, Bd. 24, S 704.

die Jodaufnahme scheint nicht das Wasser oder das Salz, sondern tierische und pflanzliche Nahrung zu sein In zwei Dörfern im Aargau, von denen das eine im Kilogramm Erde 11900 Milligramm Jod, das andere aber nur 620 Milligramm enthielt, waren 10%, bzw 61% der Einwohner mit Kropf behaftet Das Jod ist eine ganz außerordentlich speicherungsfähige Substanz ein mariner Badeschwamm enthält 150000mal mehr Jod als das umgebende Meerwasser (Die Jodaufnahme an aromatische Komplexe (vgl. Vorl IV, S. 50) ist, wie JEZLER im SPIRO-Laboratorium am Modell des Phenols gezeigt hat, in hohem Grade von der Reaktion abhängig geringe Jodbindung bei neutraler, stärkere bei schwach saurer, eine besonders feste aber bei schwach alkalischer Reaktion) Für die Jodaufnahme ist zunächst an Adsorption zu denken[1]). — Wir müssen uns vorstellen, daß das Jod einem Kreislaufe unterliegt Der Boden enthält Alkali- und Erdalkalijodide, durch deren Zersetzung gelangt etwas elementares Jod in die Luft Es gelangt dann weiter ins Meerwasser, von wo es wiederum von marinen Pflanzen und Tieren aufgenommen wird — Wenn diese an den Strand geworfen werden und verwesen, gelangt auch Jod wieder in die Luft[2])

Wir werden aber schwerlich mit der Annahme fehlgehen, daß auch zahlreiche andere lokale Ursachen bei dem Zustandekommen von Kropfendemien mitbeteiligt sein mögen Höhenlage, Sonnenstrahlung, Rassenzugehörigkeit, Inzucht u dergl Eine Besserung der allgemeinen Lebensverhältnisse, Auffrischung alter Generationen mit neuem Blute scheint günstig zu sein

Vielversprechend erscheint aber vor allem die von WAGNER V JAUREGG seit 1898 empfohlene Prophylaxe durch »Vollsalz«, d h durch Kochsalz, das auf 1 Kilogramm 0,005 Gramm Jodkalium enthält und das in der Schweiz bereits einem Teil der Bevölkerung obligatorisch zugeführt wird[3])

Hyperthyreoidisation

Langdauernde künstliche Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen kann eine Reihe von krankhaften Störungen herbeiführen, die mit um so größerem Eifer studiert worden sind, als man in dieser Weise eine Art Basedowscher Krankheit künstlich hervorrufen zu können hoffte[4]). Man hat so eine Reihe pathologischer Symptome, jedoch nicht etwa willkürlich produzierbar, vielmehr in höchst inkonstanter Weise wechselnd beobachtet so Tachykardie, Störungen von seiten des Nervensystems (Exzitationszustände, Erweiterung der Lidspalte und der Pupillen, Exopthalmus, Suprareninmydriasis, Lähmungen), trophische Störungen (Schwellung der Konjunktiven, ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes), Vergrößerung der Schilddrüse, Anomalien der Verdauung (Diarrhoen, Darmblutungen) und des Stoffwechsels (Abmagerung, Fieber, Glukosurie, Polyphagie, Polydipsie, Polyurie) usw. Das weitaus konstanteste dieser Symptome ist die Tachykardie, welche nach langdauernder Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten von fast allen Beobachtern wahrgenommen worden ist, die normale Pulsfrequenz kann dabei nach einigen Tagen nahezu eine Verdoppelung erfahren; ich konnte (übereinstimmend mit GEORGIEWSKY) dies gemeinsam mit C. SCHWARZ bei Hunden beobachten, denen einige Kubikzentimeter frischen Schilddrüsenpreßsaftes injiziert worden waren.

---

1) K SPIRO, Ergeb. d. Physiol. 1925, Bd. 24, S. 503—506

2) TH. v. FELLENBERG, Schweizer Apothekerzeitung Dez 1924, Chem Zentralbl. 1925, II, Bd 2, S. 1663.

3) Vgl die **Literatur** bei BIRCHER, Schweizer med Wochenschr 1922, Nr 29 und B. BREITNER. Wiener klin. Wochenschr. 1926, Nr. 2.

4) BALLET und ENRIQUEZ, CANTER, LANZ, GEORGIEWSKY, HELLIN, ANGIOLELLA, LÉPINE, LÜDKE, EDMUNDS, PEISER, EPPINGER, FALTA und RUDINGER, v. FURTH und SCHWARZ, CARLSON (VIII. intern. Physiologenkongr Wien 1910). **Literatur:** O v. FÜRTH, Ergebn. d. Physiol. 1909, Bd. 8, S. 535—540.

Von großem Interesse ist ein in der Literatur vorliegender Fall eines künstlichen, durch Hyperthyreoidisation erzeugten Morbus Basedowii[1]) Derselbe betrifft einen gesunden Mann, der ohne ärztliche Vorschrift, um sich von Fettleibigkeit zu befreien, binnen weniger Wochen etwa 1000 Stück Schilddrüsentabletten eingenommen hatte. Es bildete sich bei ihm das typische Bild einer Basedowschen Krankheit mit Struma, Exophthalmus, Tachykardie, Tremor, Aufregungszuständen, starkem Schwitzen, Abmagerung usw. aus; gleichzeitig bestand Glukosurie Nach etwa 10 Monaten hatten sich alle diese Symptome zurückgebildet

Andererseits ist ein Fall bekannt, wo ein Kind 100 Schilddrüsentabletten genascht hat, ohne davon irgendeinen ernsten Schaden davonzutragen — Schwerste Hyperthyreoidisationserscheinungen können unter Umständen auftreten, wenn die Tätigkeit der Schilddrüse durch Zufuhr großer Mengen anorganischer Jodsalze zu abnormer Tätigkeit aufgepeitscht wird So ist ein Fall bekannt geworden, wo bei einer jugendlichen Patientin nach Einnahme von 9 g Kaliumjodid thyreotoxische Erscheinungen schwerster Art aufgetreten sind, trotz sofortiger Unterbrechung der Jodmedikation ist Exitus bei starker Kachexie eingetreten[2])

Wirkung auf Herz- und Gefäßnerven.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen sind L. Asher und seine Mitarbeiter zu der Überzeugung gelangt, daß Schilddrüsenstoffe die Nervenendigungen der Gefäßnerven sensibilisieren, was in einer Steigerung der Blutdruckwirkung injizierten Adrenalins zum Ausdrucke gelangt Auch Erhöhung der Depressorenwirkung ist beobachtet worden Asher glaubt den Nachweis erbracht zu haben, daß die NN. laryngei Sekretionsnerven für die Schilddrüse sind und daß bei Reizung derselben sich ein inneres Sekret in den Blutstrom ergieße, welches Nervenendigungen sensibilisiert, und zwar sowohl sympathische als autonome, wie des Herzvagus Nach neueren Untersuchungen des Wiener pharmakologischen Institutes am Froschherzen, sind Schilddrüsenpräparate imstande, erregbarkeitssteigernd auf sympathische Nervenendigungen zu wirken und eine bestehende Vaguswirkung aufzuheben[3]).

Auch die Darminnervation wird kräftig beeinflußt: Schilddrüsenpräparate vermögen auch die Kontraktionen des Darmes zu erhöhen und Obstipation als Zeichen leichten Myxödems zu beseitigen[4]).

Einfluß auf den respiratorischen Stoffwechsel und den Eiweißzerfall.

In mächtiger Weise wird der respiratorische Stoffwechsel durch Schilddrüsenstoffe beeinflußt. Die Kohlensäureabgabe pro Kilo und Stunde erscheint beim Myxödem herabgesetzt, beim Basedow dagegen erheblich gesteigert. Werden einem winterschlafenden Igel Schilddrüsenstoffe injiziert, so steigt seine Temperatur und er erwacht infolge Anfachung seines Stoffwechsels[5]). Wie Untersuchungen mit dem Kroghschen Mikrorespirometer dargetan haben, erhöhen Schilddrüsenstoffe nicht nur den respiratorischen Stoffwechsel des Gesamtorganismus, sondern auch denjenigen einzelner überlebender Organe[6]). Tiere ohne Schilddrüsen sind unterempfindlich, solche nach Schilddrüsenfütterung aber überempfindlich gegen Sauerstoffmangel[7])[8]). Eingehende und sehr sorgfältige

---

[1]) v. Nothaft, Zentralbl. f innere Med. 1898, S. 353.
[2]) O. Roth, Deutsches Arch. f klin Med. 1924, Bd. 144.
[3]) K Cori, Arch f exper. Pathol. 1921, Bd. 91.
[4]) G Deutsch, Deutsches Arch f. klin. Med 1923, Bd. 142
[5]) L. Adler (Labor. v. Ellinger), Arch. f. exper. Pathol. 1921, Bd. 91.
[6]) L. Asher und A. Rohrer, Biochem Zeitschr. 1924, Bd. 124.
[7]) L Asher und M. Durand, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 106.
[8]) Der kindliche Organismus scheint auf Schilddrüsenstoffe anders zu reagieren als der erwachsene. R. Hirsch und E Blumenfeldt (Zeitschr. f. exper. Pathol 1914, Bd. 19) sahen nach Beibringung von Schilddrüsenstoffen bei fiebernden jungen Hunden (Staupe) eine Einschränkung des gesamten Stoff- und Energieumsatzes.

Untersuchungen über den Grundumsatz bei Struma, Hyperthyreoidismus, Basedow und Jodmedikation sind neuerdings von meinem Institutskollegen P. LIEBESNY ausgeführt worden[1]. — Die Sauerstoffzehrung im Blute ist bei Kaninchen nach Schilddrüsenfütterung und im Blute von Basedowikern gesteigert, nach Thyreoidektomie aber vermindert gefunden worden[2].

Was nun im besonderen den Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Eiweißstoffwechsel betrifft, ist bei außerordentlich zahlreichen Versuchen[3] eine Verschlechterung der Stickstoffbilanz konstatiert worden. Dieselbe kann sich selbst dann bemerkbar machen, wenn infolge übermäßiger Nahrung noch Fettansatz im Körper erfolgt. Die von SCHÖNDORFF vertretene Ansicht, daß es sich bei der negativen Stickstoffbilanz in erster Linie um Ausschwemmung stickstoffhaltiger Extraktivstoffe handelt, läßt MAGNUS-LEVY, einer der besten Kenner dieses Wissensgebietes, nicht gelten, wenngleich eine solche in den ersten Tagen der Schilddrüsendarreichung eine gewisse Rolle spielen mag. Die gleichzeitige Steigerung der Stickstoff-, Schwefel- und Phosphorausscheidung läßt in vielen Fällen keinen Zweifel darüber zu, daß es sich um wirklichen Eiweißzerfall handelt.

Der vermehrte Eiweißzerfall, welcher durch Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen bewirkt wird, soll in einer Steigerung autolytischer Vorgänge auch noch post mortem zum Ausdrucke gelangen. Doch lauten die darauf bezüglichen Angaben recht widersprechend[4].

Einfluß auf den Fettstoffwechsel

Daß Schilddrüsenzufuhr in manchen Fällen zu gesteigerten Fettverlusten führen kann, ist allgemein bekannt. Nach MAGNUS-LEVY genügt jedoch die nicht konstante Erhöhung des Ruhegaswechsels keineswegs, um die Fettverluste zu erklären, man muß vielmehr in manchen Fällen sicherlich an eine Erhöhung des Stoffverbrauches infolge stärkerer Bewegungen denken. »Die Anspruchsfähigkeit auf normale Reize«, sagt der genannte Autor[5], »kann durch Steigerung der nervösen Reaktionsfähigkeit bei ursprünglich phlegmatischen Personen zunehmen und solche Menschen, selbst bei scheinbar gleicher Beschäftigung, zu stärkeren und energischeren Bewegungen veranlassen. Wo diese ausgeschlossen sind, z. B. in einem meiner Fälle durch Bettlägerigkeit infolge einer alten Hemiplegie, nimmt der Fettschwund durch Schilddrüsenzufuhr nicht zu.« Unter diesen Umständen würden die so viel mißbrauchten Entfettungskuren durch Schilddrüsenzufuhr jeder physiologischen Berechtigung entbehren; auch ist diese Behandlungsweise, nachdem sie schnell zu großer Popularität gelangt war, von den

---

Kinder vermögen viel mehr Schilddrüse reaktionslos zu ertragen, als Erwachsene. Nach R. E. MARK (Pflügers Arch. 1925, Bd. 209, Wiener physiol. Inst.) reagieren junge Hunde bis zu einem Alter von 16 Wochen nicht auf größere Mengen peroral beigebrachter Schilddrüsenpräparate (gemessen an Eiweißumsatz, Pulsfrequenz, Diurese und Gewichtsverlust).

[1] P. LIEBESNY, Wiener klin. Wochenschr. 1924, S. 494 und andere Arbeiten.

[2] E. TSUKAMOTO, Tohoku Journ. of exper. Med. 1925, Vol. 6, p. 286.

[3] **Literatur über den Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel:** A. MAGNUS-LEVY, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl., 1907, Bd. 2, S. 320—325. — A. ORGLER, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 5, I. — A. WEIL, Innere Sekretion, Springer 1921. — R. HIRSCH, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 9, S. 244—252.

[4] Vgl. die **Literatur:** O. FÜRTH, Probleme I, S. 450.

[5] l. c. S. 324.

Praktikern ebenso schnell wieder verlassen worden. Man hat lange nicht mehr allzuviel davon gehört. Doch scheint diese Therapie neuerdings wieder warme Fürsprecher gefunden zu haben, zum mindesten für eine besondere Form der Adipositát, die »thyreogene Fettsucht«.

Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel

Wir wollen nunmehr versuchen, uns über die Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel ins klare zu kommen.

Was zunächst den Ausfall der Schilddrüsenfunktion betrifft, ist durch Untersuchungen an Myxödemkranken[1]) sowie an Hunden nach Exstirpation der Schilddrüsen eine sehr merkliche Erhöhung der Zuckertoleranz beobachtet worden, welche mit einer erheblichen allgemeinen Verlangsamung der Umsetzungen einhergeht[2]). So kann ein schilddrusenloser Hund selbst die Verfutterung sehr großer Zuckermengen vertragen, ohne daß eine alimentäre Glukosurie sich einstellt. Auch kann bei verschiedenen Tieren nach Exstirpation der Schilddrüse unter Umständen (wenn auch keineswegs immer) die Suprareninglukosurie ausbleiben[3]).

Hyperthyreoidismus setzt die Assimilationsgrenze für Zucker herab. Man hat nach Schilddrüsenfütterung wiederholt Gelegenheit gehabt, vorubergehende Glukosurien zu beobachten. In einzelnen Fallen hat man darnach auch das Auftreten eines echten Diabetes bemerkt, wobei es sich jedoch, wie C. von Noorden meint, wohl um das Manifestwerden einer bereits vorhandenen Anlage gehandelt haben durfte. Bei Zuckerbelastung bis 10 g pro Kilo tritt bei hyperthyreoidisierten Hunden starke alimentäre Hyperglykämie ein[4]).

Auch beim Morbus Basedowii, den wir gegenwärtig als eine Form von Hyperthyreoidismus anzusehen berechtigt sind, ist (wie zuerst Ludwig und F. Kraus, sowie Chvostek gefunden und viele spätere Beobachter[5]) bestätigt haben), alimentäre Glukosurie häufig zu bemerken. Nach Eppingers Beobachtungen ist namentlich bei jenen Basedowkranken auf eine solche zu rechnen, welche Symptome einer erhöhten Sympathikuserregung aufweisen, während bei jenen Fallen, wo die Vagusreizerscheinungen im Vordergrunde stehen, die alimentäre Glukosurie auszubleiben pflegt[6]).

Mat hat bei Hyperthyreoidisation auch alimentäre Galaktosurie[7]) und Lävulosurie[8]) beobachtet. Bei etwa 20% aller nervösen Individuen wurde vorübergehende Glukosurie nach Schilddrüsengebrauch bemerkt[9]); 20—60% aller Basedowfälle scheinen alimentäre Glukosurie,

---

1) C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl., 1910, S. 47.

2) Pari, Falta und Gigon; H. Eppinger, W. Falta, C. Rudinger (Klinik v. Noorden), Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66; 1909, Bd. 67.

3) Eppinger, Falta und Rudinger l. c. — E. P. Pick und F. Pineles, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 473. — F. P. Underhill und W. W. Hilditch, Amer. Journ. of Physiol. 1909, Bd. 25, S. 66. — F. P. Underhill, ebenda 1911, Bd. 27, S. 331. — Ritzmann (Labor. Straub), Arch. f. exper. Pathol. 1909, Bd. 61, S. 231. — E. G. Grey und W. T. de Santelle (John Hopkins Univ., Baltimore), Journ. f. exper. Med. 1909, Bd. 11, S. 659. — J. McCurdy, ebenda S. 798. — R. Hirsch (Klinik Fr. Kraus, Berlin), Zeitschr. f. exper. Pathol. 1906, Bd. 3, S. 393; 1908, Bd. 5, S. 233. — Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1919, Bd. 3, I, S. 295, 329.

4) R. E. Mark (Physiol. Inst. Wien), Pflügers Arch. 1926, Bd. 211, S. 523.

5) F. Schulze, Flesch (Chirurg. Klinik Frankfurt a. M.), H. Kahler (Med. Klin. Wien), P. Szel u. a.

6) C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl., 1910, S. 46.

7) P. Szel, Wiener klin. Wochenschr. 1914, S. 1055.

8) Porges, Berliner klin. Wochenschr. 1900, S. 300.

9) H. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1897, S. 275.

bis 87% alimentäre Galaktosorie zu zeigen. Bei der Mehrzahl der Basedowfälle gelingt es, schon durch eine abnorm niedrige Adrenalindosis (0,3 mg) Glukosurie zu erzeugen[1]). Thyroxin (s. u.) beschleunigt die Wiedereinstellung des Blutzuckerspiegels nach Insulin-Hypoglykämie[2]). (Vgl. auch Vorl. 37 »Kohlehydratverlust der Leber«.)

Wirkung auf Harn- und Gallenausscheidung

Die Schilddrüsensubstanzen sind kräftig wirksame Diuretika, die vielfach auch noch dort wirken, wo andere Diuretika versagen. HANS EPPINGER führt ihre Wirkung auf eine Entquellung der Gewebskolloide zurück und empfiehlt ihre Verabreichung bei renalem Hydrops. Eklatant ist z. B. folgende Kriegsbeobachtung: Bei einem türkischen Soldaten fand sich ein schwerster universeller Hydrops, Diuretin und Digipurat hatten versagt. Unter der Wirkung von Schilddrüsentabletten stieg die Harnmenge von $1/2$ auf 4 Liter, das Gewicht war von 82 auf 51 Kilo gesunken, so daß der Patient als ein zum Skelett abgemagertes, im übrigen aber gesundes Individuum das Spital verließ[3]). Es scheint aber, daß derartige mächtige, ödemmobilisierende Wirkungen doch wohl nur dort zutage treten, wo eine Unterfunktion der Schilddrüse zugrunde liegt. —

Man hat bei Hunden durch Schilddrüsenpräparate eine Verminderung der Gallenmenge, ihres Chlorgehaltes und ihrer Trockensubstanz bei erhöhtem Harnstoffgehalte beobachtet[4]).

Umstimmende Wirkung von Schilddrüsenstoffen

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Thyreoidea im Jodstoffwechsel eine sicherlich bedeutsame Rolle spiele, hat WAGNER v. JAUREGG den interessanten Vorschlag gemacht, die Joddarreichung bei Syphilis durch Schilddrüsentabletten zu unterstützen. Zum mindesten bei jenen Fällen, welche gegenüber der üblichen Jod-Quecksilberbehandlung widerspenstig sind, solle man doch einen Versuch mit Jod-Thyreoideabehandlung nicht unterlassen[5]).

Die Wiener Kinderärzte E. NOBEL und R. WAGNER sahen Meerschweinchen, die mit einer Skorbut erregenden Kost aus Hafer, Kleie und Milch gefüttert worden waren, bei gleichzeitiger Schilddrüsendarreichung schneller an Skorbut erkranken, als die Kontrolltiere[6]). — Durch Schilddrüsendarreichung wird die Empfindlichkeit gegenüber Phosphor und Arsen sehr gesteigert[7]). Derartige Beispiele für eine umstimmende Wirkung der Schilddrüsenstoffe ließen sich leicht noch erheblich vermehren[8]).

Bei Schilddrüsenfütterung von Hühnern hat man, neben Erregbarkeit, Polyphagie und Polydipsie, Pigmentverlust der Federn und Ausfallen derselben bemerkt. Man kann so jedes Huhn innerhalb 14 Tagen entfedern und innerhalb 4 Wochen mit einem neuen Federkleide versehen[9]).

---

1) H. SCHULZE und anderen Autoren.
2) A. BODANSKY, Proc. Soc. exper. Biol. 1923, p. 538, 540, 1925, p. 40.
3) R. FLECKSEDER, Klinik der Diurese, Beil. z. Wiener klin. Wochenschr., Bd. 37, H. 15. Siehe dort die **Literatur!**
4) G. LEONE, Arch. di Scienze biol. 1923, Vol. 4, p. 352.
5) J. WAGNER v. JAUREGG, Lehrb. d. Organtherapie; Verl. G. Thieme 1914, S. 152.
6) E. NOBEL und R. WAGNER, Zeitschr. f. exper. Med. 1923, B. 38, S. 181.
7) F. HILDEBRAND und S. NISHIURA (Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. 1924, Bd. 101, S. 161.
8) Bei der richtigen Bewertung von Hyperthyreoidisationserscheinungen ist sehr viel Kritik erforderlich. Dies ersieht man u. a. aus den Resultaten, die der ausgezeichnete amerikanische Physiologe CARLSON (Amer. Journ. of Physiol. 1912, Vol. 30) mit seinen Schülern (H. FRENCH u. a.) erzielt hat. Er hat darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn auch die Schilddrüse andere Organe an Giftigkeit übertrifft, manche Effekte der Thyreoideafütterung nicht spezifisch, vielmehr als Folgen übermäßiger Eiweißfütterung zu deuten seien. CARLSON hat Gewichtsabfall und Gastroenteritis, nicht aber Tachycardie oder gar Basedowsymptome erzielt.
9) ZANDOVSKY (Moskau), Endocrinology 1925, Vol. 9, p. 125, 232. Ronas Ber. Bd. 33, S. 888.

Jodthyreoglobulin und Jodothyrin.

Im Jahre 1896 hat die Entdeckung E BAUMANNS, derzufolge das Jod einen normalen Bestandteil der Schilddrüse bildet, ungeheures Aufsehen erregt. Seitdem stehen einige aus der Schilddrüse dargestellte jodhaltige Substanzen, das Jodthyreoglobulin, das Jodothyrin und das Thyroxin im Mittelpunkte des physiologischen Interesses. Ich möchte vorausschickend bemerken, daß ich nur das erstgenannte als einen primären Bestandteil der Schilddrüse anerkenne, die beiden anderen aber als künstliche Spaltungsprodukte betrachte.

Jodthyreoglobulin

Das jodhaltige Thyreoglobulin[1]) wird aus wässerigen Schilddrüsenextrakten durch Halbsättigung mit Ammonsulfat niedergeschlagen. In der Schilddrüse ist neben dem jodhaltigen auch ein jodfreies Globulin in sehr wechselnden Mengen enthalten. Der Jodgehalt des isolierten Globulins ist sehr verschieden. In normalen menschlichen Schilddrüsen aus Gegenden, wo kein Kropf heimisch ist, wird er mit 0,35% angegeben, Schilddrüsen aus Kropfdistrikten liefern ein Thyreoglobulin mit nur 0,18—0,19% Jod. Globulin aus Kolloidkröpfen enthält nur 0,04 bis 0,09%, ist also tatsächlich relativ jodarm, wenn auch, sobald sich dieses Kolloid in Kröpfen in sehr großen Mengen anhäuft, der absolute Jodgehalt der Kröpfe ansehnliche Werte erreichen kann A. OSWALD, der sich durch seine unermüdlichen Forschungen große Verdienste auf diesem Gebiete erworben hat, war geneigt, anzunehmen, daß das jodhaltige Globulin durchaus an das Kolloid gebunden sei (s o). Nach neueren amerikanischen Forschungen[2]) ist aber 20—40% des Jods in den Zellen enthalten. Im Thyreoglobulin des Hammels wurde 0,39%, in demjenigen des Schweines 0,46%, des Ochsen 0,86%, des Kalbes 0% Jod gefunden. Das Thyreoglobulin wird vielfach als das Sekret der Schilddrüse angesehen, welches durch die Lymphwege in den Blutstrom gelangen soll. HEKTOEN und CARLSON in Chicago ist es auch wirklich gelungen, mit Hilfe der Präzipitinprobe Thyreoglobulin in der von der Schilddrüse abströmenden Lymphe nachzuweisen[3]).

Weitgehende Trypsinverdauung vermag das Jod allmählich größtenteils aus seiner organischen Bindung abzuspalten. Immerhin ist es HEKTOEN gelungen, aus dem Intestinaltrakte resorbiertes Thyreoglobulin durch immunologische Methoden noch im Pfortaderblute nachzuweisen[4]).

Es unterliegt für mich nicht dem geringsten Zweifel, daß die globulinartigen, teilweise jodierten Eiweißkörper der Schilddrüse Träger ihrer charakteristischen Wirkung sind. Dank der schönen Untersuchungen meiner Wiener Kollegen E. P. PICK und F. PINELES[5]) wissen wir, daß, ebenso wie die ganze Schilddrüse auch das Thyreoglobulin vollkommen befähigt ist, den Ausfallserscheinungen bei thyreopriven Ziegen entgegenzuwirken. Bei Myxödem bewirkt Jodthyreoglobulin-

[1]) **Literatur über Thyreoglobulin:** F. SAMUELY, Biochem Handlex. 1911, Bd. 4, S 89-90. — H. GIDEON WELLS, Chemical Pathol, 5 Ed., 1925, p 687—688. — R. HIRSCH, Oppenheimers Handb 1925, Bd. 9. — O FÜRTH, Handb. d. Physiol., herausg. von BETHE und EMBDEN, Chemie der Hormone, VIII.

[2]) TATUM, Journ. of biol. Chem 1920, Bd. 42, p. 47. — VAN DYKE, ebenda 1922, Bd. 54, p 11.

[3]) HEKTOEN, CARLSON and SCHULHOF, Journ. Amer. Med. Assoc. 1923, Vol. 80 und 81.

[4]) HEKTOEN und Mitarbeiter, Journ. Amer. Med. Assoc. 1925, Vol. 84, p. 114.

[5]) E. P. PICK und F. PINELES, Zeitschr. f. exper Pathol. 1910, Bd. 7, S. 518.

zufuhr eine sehr starke und langdauernde Vermehrung der N-Ausscheidung, ebenso bei Basedow; in letzterem Falle unter Verschlimmerung des Befindens[1]) Nach A. OSWALD erhöht Thyreoglobulin in ausgesprochener Weise die Ansprechbarkeit der Vagusendigungen, des Depressors und des Splanchnikus gegenüber dem faradischen Strome; es verstärkt die Blutdruckssteigerung durch Adrenalin. In bezug auf das Vermögen, Azetonitril zu entgiften (s. u.), erscheint es dem Schilddrüsengewebe gleichwertig[2]). Bereits eine 0,000001 %ige Jodthyreoglobulinlösung soll noch imstande sein, die Entwicklung von Kaulquappen (s. u.) zu beschleunigen. — Das Jodthyreoglobulin aus Basedowschilddrüsen scheint sich nicht wesentlich von demjenigen normaler Schilddrüsen zu unterscheiden.

Jodothyrin

Was nun das Jodothyrin[3]) BAUMANNS betrifft, werde ich mich in bezug auf dieses um so kürzer fassen können, als es die unverdiente Ehre, für den isolierten wirksamen Bestandteil der Schilddrüse zu gelten, ohnehin nur allzulange schon genossen hat.

Das Jodothyrin wird nach BAUMANNS Vorgange in der Weise dargestellt, daß Schilddrüsen zunächst stundenlang mit 10prozentiger Schwefelsäure zerkocht werden, dabei geht der größere Teil ihres Substrates in Lösung und es bleibt eine Substanz zurück, die nunmehr mit Alkohol ausgekocht wird. Die Alkohollösung läßt beim Eindunsten einen Rückstand zurück, der entfettet und durch Lösen in Alkali und Fällen mit Säure gereinigt werden kann. Die so erhaltene jodreiche Substanz von saurem Charakter ist das Jodothyrin. Zahlreiche Analysen desselben ergaben absolut keine konstante Zusammensetzung, sein Jodgehalt schwankt je nach dem Jodreichtum des Ausgangsmateriales.

Das Jodothyrin ist in der Schilddrüse keineswegs vorgebildet, es ist vielmehr ein Spaltungsprodukt des von OSWALD sorgfältig studierten jodhaltigen Eiweißsubstanz der Schilddrüse, des Jodthyreoglobulins.

In welcher Form ist nun das Jod im Jodthyreoglobulin gebunden? Es liegt sicherlich am nächsten, dabei an die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküls, zunächst wohl an das Tyrosin und Tryptophan zu denken, um so mehr als es OSWALD, wie ich Ihnen bereits in einer früheren Vorlesung mitgeteilt habe, gelungen ist, aus jodierten Eiweißkörpern Dijodtyrosin abzuspalten.

Welche Stellung kommt nun dem Jodothyrin zu? Um ein Polypeptid kann es sich unmöglich handeln, da dasselbe sogar gegen stundenlange Einwirkung kochender Salzsäure widerstandsfähig ist. Nun wissen wir aber, daß bei Einwirkung kochender Mineralsäuren auf Proteine die »Melanoidine« SCHMIEDEBERGS entstehen, hochmolekulare Kondensationsprodukte, an deren Bildung die im Eiweißmoleküle enthaltenen zyklischen Komplexe vorwiegend beteiligt sind. Es liegt nun meiner Meinung nach sehr nahe, das Jodothyrin als ein durch Säureeinwirkung aus dem Jodeiweiß der Schilddrüse entstandenes, melanoidinartiges Kondensationsprodukt aufzufassen.

Was das physiologische Verhalten des Jodothyrins betrifft, vermehrt es, ähnlich dem Jodthyreoglobulin, den Eiweißzerfall (Näheres in der nächsten Vorlesung!) und übt gute Schutzwirkung gegenüber der Acetonitrilvergiftung aus[4]). Es beeinflußt, ähnlich dem Eiweiß der Schilddrüse, in minimalen Mengen das Wachstum von Kaulquappen[5]) und wirkt auch in charakteristischer Weise auf den Zir-

---

[1]) H. COURVOISIER, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir. 1916, Bd. 29, S. 270.

[2]) F. C. KOCH (Chicago), Journ. of. Biochem. 1913, Vol 18, p. 101. — B. ROMEIS, Zeitschr. f. exper. Med. 1908, Bd. 6, S 101. — E. ABDERHALDEN und O. SCHIFFMANN, Pflügers Arch. 1922, Bd. 195, S. 164; Bd. 198, S 128.

[3]) **Literatur über Jodothyrin:** O. v. FÜRTH, Biochem. Handlexik. 1911, Bd. 5, S. 594—597.

[4]) Nach REID HUNT.

[5]) Nach ROMEIS.

kulationsapparat ein[1]) Geradezu imposant ist der Effekt einer intravenösen Injektion einer größeren Jodothyrindosis bei Katzen jäher Abfall des Blutdruckes und große langsame Vaguspulse Dagegen ist es auch nach reichlicher und dauernder Zufuhr von Jodothyrin auf subcutanem Wege durchaus nicht immer gelungen, Tachykardie, Gewichtsabnahme und die Symptome einer »Schilddrüsenvergiftung« zu erzeugen.

Thyroxin.

Chemisches. Es ist noch nicht sehr lange her, daß die Nachricht, die Reindarstellung des wirksamen Prinzipes der Schilddrüse sei angeblich in Amerika gelungen, die ganze medizinische Welt in freudige Überraschung versetzt hat In der Tat ist es einem amerikanischen Forscher, namens E C. KENDALL nach Bearbeitung eines beneidenswerten Riesenmaterials von 3000 Kilo (!!) Schilddrüsen gelungen, eine physiologisch hochwirksame Substanz in kristallinischem Zustande zu isolieren, der er den Namen Thyroxin beigelegt hat[2]).

Das Darstellungsverfahren ist umständlich. Es beruht darauf, daß die Schilddrüse zunächst der Alkalihydrolyse, unterworfen wird, sodann wird mit Säure gefällt In dem dabei ausfallenden Albuminatniederschlage ist nun anscheinend die gesamte physiologisch wirksame Substanz enthalten (angeblich mit etwa der Hälfte des Jods)[3]). Wird nun dieser Niederschlag etwa mit alkoholischer Salzsäure ausgekocht und die neutralisierte Lösung mit Barytwasser erhitzt, so scheidet sich nunmehr das Thyroxin aus Es kann aus alkalischer wässeriger Lösung mit Salzsäure bzw aus einer Lösung in alkalischem Alkohol mit Essigsäure gefällt werden. Die Ausbeute war recht schlecht Ende 1919 waren nach Verarbeitung von 3½ Tonnen Schilddrüsen (hauptsächlich vom Schweine) erst 35 g Thyroxin gewonnen worden Der Preis des Präparates ist dementsprechend ein ungeheurer Auch handelt es sich um ein recht labiles Produkt, das bei der Gewinnung anscheinend durch die Gegenwart aller Schwermetalle (außer Gold, Silber, Platin und Nickel), zerstört wird Beim Stehen im Sonnenlichte bei schwach alkalischer Reaktion erfolgt Jodabspaltung Zink spaltet in saurer und alkalischer Lösung Jod ab Gegen Säuren ist das Thyroxin wenig widerstandsfähig.

Das Thyroxin ist mikrokristallinisch, unlöslich in den gewöhnlichen, organischen Lösungsmitteln, löslich dagegen in Alkohol bei Gegenwart von Säuren oder Alkalihydroxyd. Es trägt den Charakter einer schwachen Säure und bildet gut kristallisierende Alkali- und Erdalkalisalze

Das Thyroxin entspricht nach KENDALL, der Zusammensetzung

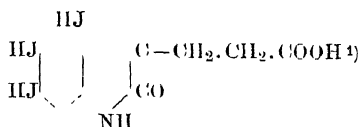
$$C_{11}H_{10}O_3N_3J_3$$

KENDALL hält es für eine Trihydrotrijodoxyindolpropionsäure

[1]) Näheres s. O. FÜRTH, Probleme 1912, I, S. 445—447.

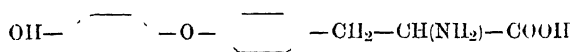
[2]) E C. KENDALL (Mayo Foundation, Rochester, Minnesota), teilw. mit A. E OSTERBERG, Journ. Amer. Med. Assoc. 1918, Vol. 71, p. 871, Journ biol. chem. 1919, Vol. 30, p. 125 und Vol. 40, p 265, Amer. Patent: Chem. Zentralbl. 1922, S. 204, Harvard Lecture 19. Dez. 1919. J. B. LIPPINCOTT & Co, Philadelphia-London; — Chandler-Lecture, Journ of Ind. and Engeneer Chem. 1925, Vol. 17, p. 525.

[3]) Vgl J. F. WEIR (Rochester), Amer. Journ. of Med. Sciences 1925, Vol. 169, p 860 und ROGOFF and MANNE, Journ. Pharm. 1916, Vol. 9, p. 57 Nach neuen Untersuchungen meines Labatoriums (N. ABELLES und H. POPPER, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S 126) ist in diesen Fraktionen nicht etwa die gesamte, in der Schilddrüse enthaltene Jodmenge enthalten, sondern bestenfalls nur ein Drittel davon. Es ist daher auch ein ganz unzulässiger Vorgang, wenn TH. A. REDONNET (Madrid), Compt. rend. Soc. Biol. 1924, Vol. 91, p. 816), um Thyroxin quantitativ zu bestimmen, einfach aus dem Jodgehalte der Präparate umrechnet.

```
            HJ
HJ                 C—CH₂.CH₂.COOH¹)
HJ                 CO
               NH
```

Der Konstitutionsbeweis kann aber tatsächlich noch keineswegs für erbracht gelten und sind die bisher vorliegenden Angaben über Synthese zahlreicher verwandter Substanzen einstweilen nicht recht überzeugend.

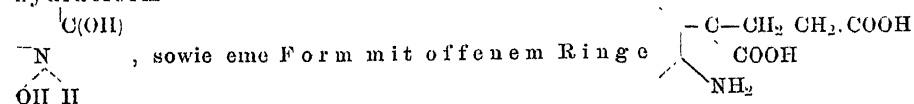
Beziehungen des Thyroxins zum Tryptophan schienen immerhin wahrscheinlich. Auch die Untersuchung des Absorptionsspektrums beider Substanzen sprach in diesem Sinne[2]). Eine Beeinflussung der Thyroxinbildung in der Rattenschilddrüse durch tryptophanarme Ernährung konnte allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden[3]), dagegen soll es gelungen sein, die bei Ratten nach Zein- oder Gelatinnahrung infolge Tryptophanmangels aufgetretenen Ernährungsstörungen zu beheben, wenn, an Stelle des Tryptophans, Thyroxin der Nahrung zugelegt worden ist[4]).

Nun hat aber eine aus BARGERS Laboratorium hervorgegangene englische Arbeit[5]) das ganze Thyroxinproblem jüngster Zeit sozusagen auf den Kopf gestellt. Zunächst soll dem Thyroxin gar nicht die ihm von KENDALL zugeschriebene Formel $C_{11}H_{10}O_3NJ_3$, vielmehr eine ganz andere Formel, nämlich $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$ zukommen Bei Kalischmelze wurde Parahydroxybenzoesäure (OH / COOH) erhalten. — Durch Schütteln einer alkalischen Lösung von Thyroxin mit Palladiumhydroxyd-Calciumkarbonat wurde Desjod-Thyroxin $C_{15}H_{15}O_4NJ_4$ erhalten und durch Synthese identifiziert als

$$OH—\langle\quad\rangle—O—\langle\quad\rangle—CH_2—CH(NH_2)—COOH$$

Das ist nun freilich eine große Überraschung. Das wäre ein Parahydroxyphenylester des Tyrosins. Dann wäre also das Thyroxin ein jodiertes Tyrosin-Derivat!

Aber wie sollen wir dann die Tatsache begreifen, daß (s. u.) »synthetisches Thyroxin«, welches doch auf einer ganz anderen, vom Tryptophan abgeleiteten Formel basiert ist, eine mächtige Stoffwechselwirkung

---

1) Neben dieser Ketoform soll auch eine Enolform (C(OH), N), eine Aminohydratform (C(OH), N, OH H), sowie eine Form mit offenem Ringe (—C—CH₂ CH₂.COOH, COOH, NH₂) existieren. — Jüngst hat KENDALL auch ein »Tribromothyroxin« synthetisch hergestellt. (Journ. of biol Chem. 1926, Vol 67, Proc IV.)

2) C, ST. HICKS, Journ. of the Chem. Soc 1925, Vol. 127, p 771. — Rona Ber. 32, S. 185.

3) HSI-CHUN-CHANG (Chicago), Amer. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 73, p. 275; vgl. dagegen W. CRAMER, Journ of Physiol 1923. Vol. 57, p. LXIX

4) A. R. ABEL und Mitarb., Amer. Journ. of Physiol. 1925, Vol 73, p. 287

5) CH. R. HARINGTON (London, Univ. College), Biochem. Journ. 1926, Vol. 20, p. 293, 300.

entfaltet? Doch wohl nur so, daß wir annehmen, daß die allerverschiedensten jodierten zyklischen Komplexe eine derartige schilddrüsenartige Wirkung ausüben könnten!

Wir werden der weiteren Entwicklung dieser Frage mit Spannung entgegensehen!

Wirkung des Thyroxin auf d. Stoffwechsel

Wir wenden uns nunmehr der Betrachtung der physiologischen Wirkungen des Thyroxins zu. Zunächst die wichtigste Frage. Vermag es tatsächlich, ähnlich wie die Schilddrüsensubstanz selbst, eine Steigerung des allgemeinen Stoffwechsels herbeizuführen? Diese Frage muß unbedingt bejaht werden: nach KENDALL[1]) steigern 1, 2, 10 mg den Stoffwechsel des Erwachsenen um etwa 2, 4 und 20%. Nach Injektion von 5 bis 10 mg Thyroxin kann der Stoffwechsel erst nach etwa 10 Tagen sein Maximum erreichen und die Steigerung des Grundumsatzes 5 bis 6 Wochen andauern. Wird Thyroxin (»synthetisch Squibb«) intravenös gegeben, so können 2 bis 3 mg den Stoffwechsel um 25 bis 50% erhöhen. Die Steigerung beginnt dann meist nach etwa 10 Stunden und hält 1 bis 10 Tage an[2]). Respirationsversuche an Ratten zeigten, daß bereits 0,1 bis 0,2 mg intravenös den Gaswechsel tagelang zur Steigerung veranlaßte. Die analoge Menge anorganischen Jods dagegen (das Thyroxin enthält etwa 60% Jod) wirkt im entgegengesetzten Sinne[3]). Es handelt sich um eine echte Steigerung des Grundumsatzes und der Wärmebildung[4]), die sich auch mit Hilfe der Thunbergschen Methylenblaumethode sehr wohl nachweisen ließ und die anscheinend mit einem erhöhten Zuckerverbrauche einhergeht[5]). Diese Steigerung läßt sich nicht etwa durch erhöhte Tätigkeit, fibrilläre Zuckungen oder Tonuszunahme der Muskeln erklären[6]).

Thyroxin übt auf Hefenmazerationen eine gärungsbeschleunigende aber inkonstante Wirkung aus[7]). Das Thyroxin wirkt auch stark diuretisch: 1 mg, einem Kaninchen intravenös beigebracht, mobilisiert Wasser und in vielleicht noch höherem Grade Kochsalz in den Geweben, bewirkt Hydrämie, Diurese und gesteigerte Kochsalzausfuhr. Die Wirkung tritt erst nach einer Latenzzeit mit einem Höhepunkt nach 4 Tagen ein[8]).

Neue exakte Untersuchungen an im N-Gleichgewichte befindlichen Menschen haben dargetan, das bei täglicher Beibringung von Thyroxin die N-Ausscheidung zunächst erheblich zunimmt. Dann klingt aber diese Steigerung allmählich ab und nach einigen Wochen hat sich das N-Gleichgewicht wieder auf dem ursprünglichen Niveau eingestellt[9]).

[1]) KENDALL, l. c. und Journ. of biol. Chem. 1923, Vol. 63, Proc. XI.

[2]) H. LOHR und W. FREYDANK, Zeitschr. f. exper. Med. 1925, Bd 46, S. 429.

[3]) F. HILDEBRANDT (Heidelberg), Arch. f. exper. Pathol. 1923, Bd. 96, S 292 — Ther. d. Gegenwart 1923, Bd. 10.

[4]) W. M. BOOTHBY and IRENE SANDIFORD (Rochester), Journ. of biol. Chem. Vol. 59, Proc. XL; Das Thyroxin soll pro Milligramm-Mol. 589000 Kalorien produzieren.

[5]) G. AHLGREN (Lund), Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 667.

[6]) J. C. AUB und Mitarb. (Harvard Med. School), Amerik. Journ. of Physiol. 1922, Vol. 61, p. 300, vgl. auch. W. M. BOOTHBY and L. G. ROWNTREE (Rochester), Journ. of Pharm. 1923, Vol. 22, p. 99. — I. M. RABINOWITSCH, Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 62, p. 245. — B. ROMEIS und TH. v. ZWEHL, Klin. Wochenschr. 1925, Bd. 4, S 703.

[7]) M. TOMITA (Lab. C. Neuberg), Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 131, S. 175.

[8]) F. HILDEBRANDT (Heidelberg), Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 279. — Ders. mit J. FUJIMAKA, Arch. f. exper. Path. 1924, Bd. 102, S. 225.

[9]) W. M. BOOTHBY, IRENE SANDIFORD, KATHLEEN SANDIFORD, J. SLOSSE (Minnesota), Asher-Spiros. Erg. 1925, Bd. 24. S. 728.

Wirkung des Thyroxins auf das Myxödem.

Von ausschlaggebender Bedeutung für die kritische Beurteilung der Stellung des Thyroxins ist aber seine Heilwirkung beim Kretinismus und beim Myxödem. Auf Grund von Beobachtungen an einem Riesenmateriale von mehreren Hunderten von Patienten, die in den Hospitälern der Majo Foundation von Rochester mit mehr als 100,000 Einzeldosen von Thyroxin behandelt worden sind, nimmt KENDALL für sein Thyroxin den vollen therapeutischen Effekt der Schilddrüsen in Anspruch[1].

Wirkung des Thyroxins auf die Entwicklung.

Die vorliegenden Untersuchungen über die entwickelungsbeschleunigende Wirkung (s. d. nächste Vorl.) erbringen den Beweis, daß das Thyroxin die charakteristische Schilddrüsenwirkung hervorzubringen vermag. Nach ROMEIS[2] übertrifft das Thyroxin alle Substanzen, mit denen sich bisher im Kaulquappenversuche eine starke spezifische Wirkung erzielen ließ, wie Jodothyrin, Jodthyreoglobulin, Dijodtyrosin, jodierte Eiweißkörper ganz erheblich an Wirksamkeit. Konzentrationen wie 1 : 1000000 bis 1 : 10000000 rufen mit völliger Sicherheit die durch Schilddrüsenfütterung zu erzielenden Veränderungen hervor. Jedoch auch Verdünnungen von 1 : 50000000, ja bis 1 : 100000000 lassen an Kaulquappen noch deutliche Veränderungen erkennen. Es liegt die Frage nahe, ob nicht in allen Fällen, wo wirksame Schilddrüsenstoffe jodfrei gefunden worden sind (s. d. nächste Vorlesung), denselben doch noch etwa Spuren von Thyroxin angehaftet haben mögen, deren Jodgehalt sich aber infolge der minimalen Mengen dem chemischen Nachweise entzogen hat.

Auch bei jungen Axolotln beschleunigt das Thyroxin die Metamorphose[3]. Eine starke Vermehrung von Paramäzien in Heuinfusen konnte zwar durch Zusatz schwach alkalischer Schilddrüsenextrakte, nicht aber durch Thyroxin erzielt werden. Es erscheint zweifelhaft, ob es sich dabei um eine wirklich spezifische Wirkung gehandelt hat[4]. Bei Säugetieren hat man nach Verfütterung von Thyroxin ebenso wie von Schilddrüse ein Zurückbleiben im allgemeinen Wachstum sowie eine Hypertrophie von Herz, Leber, Nieren und Nebennieren bemerkt[5].

Wirkung des Thyroxins auf d. Zirkulationsapparat und das Nervensystem.

Man könnte sich, dem Gesagten zufolge, versucht fühlen, Schilddrüsenwirkung und Thyroxinwirkung schlechtweg zu identifizieren, wenn nicht doch einige Beobachtungen zu Vorsicht mahnen würden. So hat KENDALL selbst hervorgehoben, daß Thyroxin zwar imstande sei, gewisse Hyperthyreoidisationssymptome zu erzeugen, daß es aber niemals weder bei Menschen noch bei Tieren gelungen sei, den (s. nächste Vorlesung) für die Schilddrüsenvergiftung so charakteristische Exophthalmus zu produzieren. In diesem Zusammenhange ist es, da ja der Exo-

[1] In der Harvey lecture (l. c.) heißt es: „Furthermore it was found, that after a single administration the effect was very slight or entirely absent, but that the typical hyperthyreoid symptoms could be produced by successive daily injections . . Plummer has shown, that the maximum effect was not reached until the 10th day. The increased basal metabolism rate was maintained for many days after this and did not reach its former level until about 3 weeks after a single injection of thyroxin . . .“ — H. S. PLUMMER (Rochester), Journ. Amer. med. Assoc. 1921, Vol. 77, p. 243, hat aus seinen Beobachtungen an Myxödematösen erschlossen, daß es von der normalen Schilddrüse des Menschen täglich in einer Menge von 0,0005 bis 0,0010 g an die Gewebe abgegeben werden. Es gelang bei Myxödematösen, den 20—30% unter die Norm abgesunkenen Grundumsatz durch intravenöse Injektion von in ganzen 0,022 g Thyroxin nach 10—12 Tagen wieder bis zur Norm zu steigern und ihn mit der einmaligen Dosis 10 Tage lang auf dieser Höhe zu erhalten.

[2] B. ROMEIS, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 141, S. 121; vgl. auch KENDALL l. c. — J. M. ROGOFF und D. MARINE (Cleveland), Journ. of Pharm. 1926, Vol. 9, p. 57. — W. W. SWINGLE, O. M. HELFF and R. J. ZWEMER, Amer. Journ. of Physiol. 1924, Vol. 70, 208.

[3] C. O. JENSEN, Compt. rend. Soc. Biol. 1921, Vol. 85, p. 391.

[4] GERTY T. CORI (Buffalo), Amer. Journ. of Phys. 1923, Vol. 65, p. 295.

[5] A. T. CAMERON and J. CARMICHAEL, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 46, p. 35.

XXXVII. Vorlesung.

Die Schilddrüse. II. — Die Epithelkörperchen.

Die Wertbestimmung von Schilddrüsenpräparaten[1]).

So leicht und einfach die Wertbestimmung der Nebennierenpräparate auf Grund der chemisch-analytischen Bestimmung oder physiologischen Auswertung des darin enthaltenen Adrenalins ist, ein so schwieriges Problem stellt die Auswertung der Schilddrüsenpräparate dar. Es ist das ein schwerer Übelstand, der von Physiologen und Klinikern gleich unliebsam empfunden wird.

So klagt z. B. der Wiener Pädiater E. NOBEL[2]) in bezug auf die Therapie des kindlichen Myxödems: »Vielfach kommen Präparate in den Handel, die wenig oder gar nicht wirksam sind. Wie könnte man sich sonst erklären, daß einer unserer Patienten einmal irrtümlich 30 Tabletten auf einmal eingenommen hat, ohne daß sich irgendwelche nachteilige Folgen eingestellt hätten. Andererseits kann zwar das Präparat an sich wirksam sein, aber die Dosierung ist eine ungenügende, so daß ein herabgesetzter Stoffwechsel nicht in entsprechender Weise korrigiert wird. Hier liegt noch die Schwierigkeit, daß die Dosierung des Thyreoidins heute bei einigen Fabrikpräparaten eine durchaus ungleichartige ist und die einen Präparate auf Trockensubstanz, die anderen auf frische Drüse berechnet werden.«

Nun wäre ja die Sache sehr einfach, wenn etwa das Thyroxin als der einzig wirksame Bestandteil der Schilddrüsen erkannt und wenn alles Jod der Schilddrüse im Thyroxin enthalten wäre. Dann könnte man höchst simpler Weise den Jodgehalt als Maßstab der physiologischen Wirksamkeit betrachten (s. o. die vorige Vorl.). Das geht aber vorläufig noch nicht an, denn einerseits gibt es noch Autoren, die an der Existenz jodfreier wirksamer Eiweißstoffe beharrlich festhalten. Andererseits aber ist der Beweis noch nicht erbracht, daß es nicht neben dem »aktiven« Thyroxinjod auch noch anderes »inaktives Jod« in der Schilddrüse gebe. Ich für meine Person allerdings betrachte einen hohen Jodgehalt eines Schilddrüsenpräparates auch heute schon als eine ziemliche Gewähr für seine Wirksamkeit.

Jodgehalt.

Eine gewisse Orientierung gewährt auch der Gewichtsabfall hyperthyreoidisierter Tiere. Untersuchungen aus der Wiener Universitätskinderklinik haben ergeben, daß 2 g eines bestimmten Schilddrüsentrockenpräparates (»Sanabo«), im Laufe einer Reihe von Tagen gegeben, auf Meerschweinchen von 200 bis 250 g meist nach etwa 10 Tagen letal gewirkt haben, wobei meist Gewichtsverluste von 70 bis 100% bemerkt

Gewichtskurve.

---

1) **Literatur über Wertbestimmung von Schilddrüsenpräparaten:** W. STORM VAN LEEUWEN, Abderhaldens biol. Arbeitsmeth. 1923, Abt IV, Teil 7, Heft 5, S. 1041 bis 1056.

2) E. NOBEL, Wiener klin. Wochenschr. 1924, S. 333.

worden sind[1]. Beobachtungen über den Gewichtsabfall von Mäusen liegen aus dem STRAUBschen Institute vor[2].

Gaswechsel.

Wertvoll erscheint die Beobachtung des Gaswechsels. Im letztgenannten Institute sind Beobachtungen uber die Steigerung der Kohlensäureproduktion an Mäusen nach subkutaner und peroraler Schlundsondendarreichung jüngst mit Hilfe einer einfachen Apparatur bewerkstelligt worden. Umfangreiche Beobachtungen dieser Art sind von E. NOBEL an myxödematösen Kindern ausgeführt worden. Die aus dem Quadrate der Sitzhöhe errechnete Ernährungsfläche, die in enger Beziehung zur Körperoberfläche steht, eignet sich als Berechnungsbasis für die Dosierung[3]. Sehr wertvolles Material in dieser Richtung bieten die in ARNOLD DURIGS Institut ausgeführten zahlreichen Untersuchungen P LIEBESNYS[4].

Azetonitril-Reaktion.

Zugunsten einer unmittelbaren Beziehung des Jods zu den Funktionen der Schilddrüse sprechen die mit großer Sorgfalt und Konsequenz durchgeführten Versuche von REID HUNT Dieselben beziehen sich auf den Einfluß, welchen die Schilddruse auf die giftzerstorende Wirkung des Organismus ausubt Das Azetonitril CH_3CN wirkt giftig, indem daraus Blausäure abgespalten wird. Bei mit Schilddrusensubstanz gefütterten Mausen vollzieht sich nun diese Abspaltung ganz unvergleichlich langsamer derart, daß weiße Mäuse, die auch nur zwei Zentigramme getrockneter Schilddrüsensubstanz erhalten haben, zweifellos wochenlang die zwanzigfache letale Azetonitrilgabe vertragen. Es ist das eine hochst merkwürdige Tatsache, welche auf eine mächtige Beeinflussung der Stoffwechselvorgange durch die Schilddrüse hinweist. Und sehr interessant ist nun weiter die Feststellung, daß ein ausgesprochener Parallelismus zwischen dem Jodgehalte und der physiologischen Wirksamkeit der Schilddrüsenpraparate besteht

Das Für und Wider dieser interessanten Reaktion ist von REID HUNT[5] und zahlreichen anderen Autoren[6] in einer großen Literatur erortert worden. Sie hat neuerdings in W. STRAUB[7] einen Verfechter gefunden. Bestimmungen des Grundumsatzes und des Gewichtssturzes zeigen durchaus gute Übereinstimmung mit der Azetonitrilmethode. Folgende Norm wird aufgestellt

---

[1] P. FREUD und E NOBEL, Klin Wochenschr. 1924, S. 1849.

[2] F. HAFFNER und T KOMIYAMA (Pharm. J. München), Arch f exper. Path. 1925, Bd 107, S, 69.

[3] E NOBEL und A. ROSENBLUTH (Wiener Univ.-Kinderkl.), Wiener klin. Wochenschrift 1924, Nr. 26. — E. NOBEL, ebenda 1925, Nr. 17.

[4] P. LIEBESNY, Wiener klin Wochenschr I, 1922, Nr. 44, II, 1923, Nr. 15, III, 1924, Nr. 20 und 21, IV, 1924, Nr 31 und 32

[5] R HUNT, Journ of biol. Chem 1905, Vol. 1, p 33; Journ Amer. Med. Ass. 1907, S. 1323. — R. HUNT and A. SEIDELL, Bull. 47. Hyg Labor U. S Publ. Health and Marine-Hosp. Service, Washington 1909 und Journ. of Pharmacology and exper. Ther 1910, Bd. 2, S 16; Journ of the Amer. Med. Assoc 1911, Vol 57, p. 1032; Amer. Journ. of Physiol. 1918, Vol 14, p 231. — A. SEIDELL, Journ. of Amer. Chem. Soc. 1922, Vol. 44, p 2042; Amer. Journ of Physiol. 1923, Vol 63, p. 257; Arch of intern. med. 1925, Vol. 35, p. 671; Artikel in Heffters Handb. d. exper Pharmak Bd. I.

[6] P. TRENDELENBURG, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd 29, S. 396. — G GHEDINI, Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 736 — H. O. LUSSKY (Chikago), Amer Journ. of Physiol. 1912, Vol 30, p. 63 — F. PORT, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd 51, S 224. — F. C. KOCH, Journ of biol. Chem 1913, Vol. 14, p 101. — W. AXENTJAN, Dissert. Basel 1914. — O. WUTH, Biochem Zeitschr. 1921, Bd 116, S. 236. — M MIURA, Journ. of labor. and clin. med. 1922, Vol. 7, p. 267, 349. — E. S. SUNDSTRÖM, Amer. Journ. of Physiol. 1922, Vol. 60, p 397, 434. — P. SCHENK, Arch f. exper. Path. 1922. Bd. 92, S. 1. — E. GELLHORN, (Labor. v. Abderhalden), Pflügers Arch. 1923, Bd. 200, S. 257.

[7] W. STRAUB, D. med. Wochenschr. 1925, S. 4. — HAFFNER und KOMIYAMA, l. c.

0,2 ccm einer 5%igen Aufschwemmung getrockneter Schilddrüse sollen bei einmaliger Injektion an Mäusen noch eine 100%ige Steigerung ihrer Resistenz gegenüber der tötlichen Minimaldosis von Azetonitril herbeiführen. Mit einigen Serien von je 4 Mäusen gestattet die Methode eine leichte und und angeblich sichere Beurteilung von Handelspräparaten.

Wachstum von Kaulquappen.

Weit weniger mochte ich mir von der Kaulquappen-Methode[1]) von GUDERNATSCH versprechen. Mit Schilddrüsensubstanz gefütterte Kaulquappen zeigen eine überstürzte Metamorphose und beschleunigte Entwicklung der Extremitäten, wodurch charakteristische Mißbildungen zustande kommen. Das Thyroxin ist dabei, wie wir bereits gehört haben, schon in winzigsten Mengen wirksam, jedoch auch allerhand künstlich jodierte Stoffe, wie Dijodtyrosin- und -Tyramin, Jodalbazid und Jodglidin sowie jodiertes Blutserum waren stark wirksam. Die durch Thyroxin bewirkte Wachstumshemmung kann durch Calcium abgeschwächt, sogar in das Gegenteil umgekehrt werden[2])

Sensibilisierungsmethoden

Methoden von OSWALD und von EIGER, die auf der Sensibilisierung des Sympathikus und des Parasympathikus durch Schilddrüsenstoffe beruhen, wurden bei Nachprüfung in bezug auf ihre praktische Brauchbarkeit für Standarisierungs-Zwecke abgelehnt, letztere um so mehr, als auch normales Kaninchenplasma, nach EIGER behandelt, bereits zu einer Verstärkung des vasokonstriktorischen Adrenalineffektes führt[3]) (s. u.).

Kohlehydratverlust der Leber.

Aus übereinstimmenden Literaturangaben[4]) geht hervor, daß Verfütterung von Schilddrüsensubstanz den Glykogengehalt der Leber herabzusetzen vermag. Ein japanischer Kollege, T. FUKUJ[4]), hat nun in meinem Laboratorium den Versuch gemacht, festzustellen, ob der Glykogenverlust der Rattenleber eine so gleichmäßige Erscheinung sei, daß er als Maß der Schilddrüsenwirkung dienen könne und hat auf dieser Grundlage eine Auswertungsmethode begründet. Während normale Kontrolltiere einen Gesamtkohlehydratgehalt[5]) von etwa 4% zeigen, wurde als wirksame Minimaldosis jene kleinste Präparatmenge betrachtet, die bei einem Versuchstiere drei Tage lang verabreicht, den Kohlehydratgehalt unter 2% herabdrückt[6])

Auswertungsverfahren nach R. E. Mark.

Weiterhin hat R. E. MARK[7]) im Wiener Physiologischen Institute ein Auswertungsverfahren am Hunde unter Berücksichtigung von vier Hauptkomponenten der Schilddrüsenwirkung vorgeschlagen. Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels, Diurese, Pulsfrequenz und Gewichtssturz.

---

[1]) **Literatur über Kaulquappenversuche:** STORM VAN LEEUWEN l. c. S. 1047. — E. ABDERHALDEN, Lehrb. d. Physiol. 1925, I, S. 176—178.

[2]) H. ZONDEK und T. REITER, Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 2, S. 1344 und Zeitschrift f. klin. Med. 1923, Bd. 99, S. 139.

[3]) STORM VAN LEEUWEN l. c., S. 1052—1055. — E. CSILLAG, (Budapest). Pflügers Arch. 1924, Bd. 202, S. 588.

[4]) CRAMER und KRAUSE, PARHON, KURIYAMA, ABELIN und JAFFE, vgl. die Lit. bei T. FUKUJ, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 410.

[5]) Bestimmung nach O. LOEWI, Therap. Monatsh. 1918, Bd. 32, S. 350.

[6]) Nach W. CRAMER (Brit. Journ. of exper. Pathol. 1924, Vol. 5, p. 128, Ronas Ber. Bd. 29, S. 405) haben Thyroxin-Ratten glykogenfreie, fettig infiltrierte Lebern. — Nach S. H. BURN und H. P. MARKS (Journ. of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 131) steigert Schilddrüsenfütterung die Adrenalinhyperglykämie, solange der Glykogenvorrat der Leber reicht. Die widersprechenden Befunde von L. ASHER und R. TSUKAMOTO (Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145, S. 176) erklären sich aus einer Doppelwirkung des Schilddrüsenhormons. Verminderung des Glykogenbestandes und Aktivierung des Adrenalins, vgl. auch: H. P. MARKS, Journ. of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 402. — Die Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf die Kohlehydratverbrennung wird durch Arbeit stark erhöht (L. ASHER und CURTIS, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 167, S. 321). — Bei sehr reichlicher Fettfütterung können Ratten, trotz Beibringung von Schilddrüse, Glykogen in der Leber ansetzen (J. ABELIN und Mitarb., Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 174, S. 232).

[7]) R. E. MARK, Pflügers Arch. 1925/26, I, Bd. 209, S. 1; II, Bd. 209, S. 36, III, Bd. 211, S. 523; IV, Bd. 212, S. 486.

Großer Wert wird bei unserer Beurteilung auf die Stickstoffausscheidung pro Kilo Körpergewicht und Gramm beigebrachten Präparates bei Verabreichung einer N-freien Einheitskost gelegt. (Ein mittelschwerer Hund, der 60 g Zucker in 300 ccm Wasser täglich erhalten hat, pflegt sich auf eine N-Ausscheidung von 0,160—0,200 g pro Kilo einzustellen) Junge Hunde bis zum Alter von etwa 4 Monaten reagieren dagegen kaum auf Schilddrusenpräparate, ebenso wie auch Kinder viel mehr Schilddruse reaktionslos vertragen, als Erwachsene.

Auch die Hyperglykämie hat MARK für die Wertprufung herangezogen. Unter gesteigerter Schilddrüsenwirkung kommt es bei gleichbleibender Kohlehydratbelastung zu einer stärkeren Anreicherung des Zuckers im Blute als beim normalen Tiere und es findet sich gleichzeitig stärkere alimentäre Glykosurie. Doch verschwindet auch dieser Zucker rascher als dies unter normalen Verhältnissen der Fall ist; (schneller steiler Anstieg und rascher Abfall der Blutzuckerkurve, umgekehrt wie beim Fehlen der Schilddruse.)

Jodfreie Schilddrusenstoffe.

Wir mussen uns nunmehr noch mit der Frage der Existenz jodfreier wirksamer Schilddrüsenstoffe auseinandersetzen. Versuche die L. ASHER und J. ABELIN[1]) mit wasserlöslichen, nicht eiweißartigen jodarmen Schilddrüsenstoffen ausgefuhrt haben (»Thyreoglandol von Hoffmann la Roche-Basel«), ergaben gesteigerte N-Ausscheidung bei normalen und thyreopriven hungernden Hunden: »Da der untersuchte Schilddrüsenauszug eiweißfrei und im Vergleiche zu wirksamen Schilddrusentabletten, zu Jodothyrin und Jodthyreoglobulin äußerst jodarm ist, ergibt sich aus obigen Resultaten, daß die bisher als am meisten charakteristische und als am konstantesten angesehne physiologische Leistung der Schilddruse nicht an Eiweißkörper geknüpft ist und unabhängig vom Jodgehalte der genannten jodreichen Körper ist.« Es wurde weiterhin der Schluß gezogen, daß das innere Sekret der Schilddrüse ein einfach gebautes Hormon sei und daß dabei dem Jod eine weniger präponderierende Stellung zukomme, als man bisher angenommen hatte.

Man wird sich der Tatsache nicht verschließen können, daß diese Beobachtungen in einem gewissen Sinne durch die Entdeckung des Thyroxins überholt worden sind. Weiterhin haben aber R E. MARK und STRADAL[2]) gefunden, daß die Auffassung, derzufolge jodarmen Schilddrüsenpräparaten die volle Schilddrüsenwirkung zukomme, revidiert werden müsse. Denn weder bei peroraler noch bei sukutaner Verabreichung von Thyreoglandol am Hunde, Schilddrüsenmengen entsprechend, die bei Verabreichung des äquivalenten Quantums Thyreoidea sicca Merck stärkste Wirkung zeigen wurden, hatte sich irgendeine Wirkung im Sinne voller Hyperthyreoidisation ergeben[3]). — P. SCHENK hat durch Thyroglandol beim schilddrüsenlosen Tiere ähnliche aber schwächere Wirkungen erzielt, als durch Schildrüse[4]). ZONDEK[5]) dagegen hat durch gepulverte Schilddrüse weit stärkere Entfettungswirkungen erhalten, als durch Thyroglandol.

ASHER[6]) hat aber weiterhin die Meinung geäußert, die brauchbarste Reaktion zum Nachweise von Schilddrüsensekret sei die Verstärkung der Adrenalin-

---

[1]) L. ASHER und J. ABELIN, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80, S. 259.

[2]) R. E. MARK und STRADAL, Pflügers Arch. 1926, Bd. 212, S. 486.

[3]) 210 ccm Thyreoglandol (mit etwa 2,7 mg Jod). entsprechend etwa 40 g Thyreoida Merck (mit 83 mg Jod) hatte keine Wirkung!

[4]) P SCHENK (Marburg), Arch. f. exper. Pathol. 1922, Bd. 92, S. 1.

[5]) ZONDEK, Klin. Wochenschr. 1922, S. 929

[6]) L. ASHER, D. med. Wochenschr 1916, S. 1028.

wirkung am Läwen-Trendelenburgschen Präparate und diese gelinge auch mit dem eiweiß- und fast jodfreien Thyroglandol. Mit dem gleichen Verfahren hat EIGER[1]) in Ashers Institute dargetan, daß im gleichen Sinne wirksame Substanzen im Plasma aus der Vena thyreoidea gefunden werden und daß eine jodfreie wirksame Lösung bei Durchspülung von Schilddrüsen gewonnen wird — Auch diese Argumentation erscheint wenig beweisend, da inzwischen gezeigt worden ist[2]), daß (s. o) auch nach EIGER behandeltes Blutplasma normaler Kaninchen und das Plasma normaler Menschen sich als stark wirksam erweist

Der positive Ausfall von Kaulquappen-Entwicklungsversuchen[3]) kann schließlich ebensowenig für beweisend anerkannt werden Denn (wenn, wie schon früher erwähnt) nach ROMEIS Thyroxin noch in einer Verdünnung 1 100000000 oder einer 0 000001%ige Thyreoglobulinlösung diesen Effekt hat, so konnten sehr wohl dem Thyreoglandol anheftende Reste dieser Substanzen diese Wirkung erklären

Dennoch möchte ich sehr davor warnen, die Frage der jodfreien Schildrüsenstoffe vorschnell als eine res judicata zu betrachten. Vor allem bitte ich Sie, zu bedenken, daß es vielleicht nicht nur eine, sondern mehrere »wirksame« Substanzen in der Schilddrüse gibt und daß z. B. Stoffwechselwirkung und Wirkung auf den Zirkulationsapparat keineswegs immer parallel gehen müssen. — Und weiter: Wenn es richtig ist, daß z B ein junges Tier, dessen Schilddrüse noch kein Jod enthält, dennoch nach Schilddrüsenexstirpation typische Ausfallserscheinungen zeigt, so gibt dies immerhin zu denken — Und wenn uns die letzten Jahre auf diesem Gebiete immerhin um ein gutes Stück weiter gebracht haben. — von klarer Erkenntnis sind wir doch noch immer sehr weit entfernt!

Der Morbus Basedowii[4]).

Ich kann hier nicht daran denken, die Pathologie dieser interessanten Erkrankung vor Ihnen zu entwickeln und muß diesbezüglich auf die Handbücher der klinischen Medizin verweisen. Ich muß mich damit begnügen, Ihnen in aller Kürze die Einstellung des Biochemikers zu dieser merkwürdigen Anomalie darzulegen.

Symptomatologie.

Seitdem MÖBIUS die Aufmerksamkeit auf den zwischen Kachexia strumipriva und Morbus Basedowii bestehenden Antagonismus gelenkt hat, ist man mehr und mehr dahin gelangt, eine Überfunktion der Schilddrüse in den Mittelpunkt der Pathologie dieser Erkrankung zu stellen, für welche neben der bekannten Trias (Exophthalmus, Struma, Tachykardie) Erscheinungen wie psychische Erregung, Schlaflosigkeit, Hitzegefühl, Erregbarkeit der Gefäßnerven, Weite der Lidspalten, Abnahme des Körpergewichtes bei gesteigertem Appetit und reichlichen Ausscheidungen usw. charakteristisch sind. Es muß aber hinzugefügt werden, daß manche sehr gute Kenner des Basedow, wie CHVOSTEK[5]), gegenwärtig auf dem Standpunkte stehen, daß eine primäre Erkrankung der Schilddrüse gar nicht die causa movens beim Basedow sei. Auch liege

---

1) M. EIGER, Ztschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, S. 253.
2) E. CSILLAG, Pflügers Arch. 1924, Bd 202, S. 595
3) E. HERZFELD und R KLINGER (Zürich) — Schweizer Med. Wochenschr. 1920 — Münchener Med. Wochenschr. 1918.
4) **Literatur über Morbus Basedowii:** G WELLS, Chemical Pathology, 5. Ed., 1925, p. 696—701. — F. CHVOSTEK, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Enzyklopädie der klin. Medizin, Berlin J. Springer 1917. — LAMPÉ, LIESEGANG und KLOSE, Beitr. z. klin. Chirurgie 1912, Bd. 77.
5) F. CHVOSTEK, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1; 1914, Nr. 7.

ihr keine typische Veränderung der Schilddrüse zugrunde. Zweifellos kommt auch der Thymus dabei eine Bedeutung zu; dafür spreche einerseits die Häufigkeit von Thymusveränderungen, anderseits der Effekt der Thymektomie beim Basedow. Als charakteristisch wird auch die Lymphozytose angeführt. Man neigt mehr und mehr dazu, den Basedow als pluriglanduläre Affektion anzusehen, für deren Ätiologie, neben heftigen Gemütserschütterungen, Infektionskrankheiten, der Zufuhr von Jodpräparaten vor allem eine Hypersekretion der Geschlechtsdrüsen vielfach verantwortlich gemacht wird; (die gelegentlich beobachtete Hypertrichose deutet im gleichen Sinne). Das Überwiegen der Krankheit beim weiblichen Geschlechte, sein Auftreten nach der Menstruation, nach Geburten ist immerhin sehr auffallend — Gelegentliche abnorme Pigmentierungen mit Addison-Symptomen deuten auf Beteiligung der Nebennieren hin.

Während beim Myxödem der Gaswechsel um die Hälfte der Norm gegenüber reduziert sein kann, begegnen wir beim schweren Basedow einer Zunahme des Umsatzes um 50 % und darüber. Es ist dies eine Steigerung, die, wie MAGNUS-LEVY [1]) sagt, nirgends auf dem Gesamtgebiete der Pathologie vorkommt, auch nicht bei hohem Fieber Ein Teil dieser Steigerung ist ja sicherlich auf Zittern und motorische Unruhe zu beziehen, findet sich doch auch z. B. bei der Paralysis agitans der Gaswechsel um etwa 20 % erhöht; beseitigt man aber hier das Zittern durch Hyoszin, so wird der Gaswechsel normal. Beim Basedow dagegen bleibt der Gaswechsel auch gesteigert, wenn Zittern und Unruhe im natürlichen Schlafe schwinden oder durch Arzneimittel beseitigt werden Da auch die Vermehrung der Atem- und Herztätigkeit diese Steigerung nicht zu erklären vermag, muß man wohl annehmen, daß dieselbe im Wesen der Erkrankung als solcher bedingt sei. Auch hat z. B. STEYRER [2]) bei seinen Versuchen, die mit einem nach RUBNERS Angaben konstruierten Apparate durchgeführt worden sind, die Gesamtkalorienproduktion bei der Basedowschen Krankheit erhöht gefunden [3]).

Besonders wertvoll sind aber neue Untersuchungen, die P. LIEBESNY [4]) in ARNOLD DURIGS Institute mit Hilfe der vervollkommneten Apparaturen von KROGH und BENEDICT über den Grundumsatz beim Basedow ausgeführt hat. Bei leichten Hyperthyreosen finden sich schon Stoffwechselsteigerungen bis zu 30 %, bei schweren aber solche über 50 %, ja manchmal über 100 %. Die Untersuchung des Grundumsatzes gewährt die Möglichkeit, in Fällen wo nur allgemeine nervöse Symptome bestehen, festzustellen, ob es sich um eine Thyreotoxikose handelt oder nicht. Man wird bei normalem Grundumsatze eine Hyperthyreose ausschließen und unter Umständen z. B. auch an Karzinom oder Tuberkulose denken, welche Krankheiten meist ohne Steigerung des Energiestoffwechsels verlaufen.

Auch der Eiweißumsatz beim Basedow ist abnorm hoch; daher die trotz gesteigerten Appetits und erhöhter Nahrungsaufnahme sich meist

---

[1]) **Literatur über den Stoffwechsel bei Morbus Basedowii:** A. MAGNUS-LEVY, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, 2. Aufl., Bd. 2, S. 325—335. — R. HIRSCH, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 4, II, S. 164 – 180.

[2]) A. STEYRER Zeitschr. f. experim Pathol 1907, Bd. 4.

[3]) Vgl C RUDINGER, E. PRIBRAM und O. PORGES (Klinik v. Noorden), Wiener klin. Wochenschr 1908, Nr. 46.

[4]) P. LIEBESNY (l. c.) und Klin. Wochenschr. 1926, Bd. 5, Nr. 2.

vollziehende Abmagerung. Es sind Fälle bekannt, wo Patienten im Laufe eines Jahres fast die Hälfte ihres Körpergewichtes eingebüßt haben.

Die Assimilationsgrenze für Zucker ist, wie FRIEDRICH KRAUS sowie F. CHVOSTEK gefunden haben, meist herabgesetzt; man beobachtet zuweilen alimentäre Glukosurie, weit seltener Kombination mit echtem Diabetes. Daß auch Überschwemmung des Körpers mit Schildrüsenstoffen zu Glukosurie führen kann, habe ich bereits erwähnt. Man vermag sich dem Eindrucke nicht zu entziehen, daß, sobald der Organismus unter einer erhöhten Wirkung von Schilddrüsenstoffen steht, der Verbrauch des Zuckers gesteigert oder aber seine Zurückhaltung im Körper erschwert ist[1]).

Bei den Bemühungen, charakteristische Veränderungen des Jodgehaltes der Schilddrüse beim Basedow und den Übergang von Schilddrüsenstoffen ins Blut nachzuweisen, ist wenig Positives herausgekommen[2]). Neuen Untersuchungen[3]) zufolge soll der Jodspiegel des Blutes bei Hyperthyreosen angeblich vermehrt sein, (aber auch bei der Menstruation, bei Tachykardien kardialen Ursprunges und nach Adrenalin!)

Von großer physiologischer Bedeutung scheint mir eine Mitteilung von KLOSE[4]) zu sein, derzufolge es bei Hunden durch Injektion frischen Preßsaftes von Basedowschilddrüsen gelingt, eine typische Basedowsche Krankheit zu erzeugen Schon die Injektion einer geringen Menge des Saftes soll Fieber, einen unregelmäßigen Puls, Zittern, Schwitzen, Zuckerausscheidung, sowie eine relative Lymphozytose im Blute erzeugen, welche auch KOCHER für ein typisches Basedowzeichen hält Die Reaktion soll so eklatant sein, daß sie eine Handhabe zur Differentialdiagnose zwischen Basedowkropf und gewöhnlicher Struma bietet Injiziert man Hunden dagegen selbst exzessiv große Mengen von gewöhnlichem frischen Strumapreßsafte, so sollen (außer einer Serumreaktion auf das korperfremde Eiweiß) keinerlei Folgen auftreten Es schiene dies dafür zu sprechen, daß es sich beim Basedow nicht nur um eine quantitative, sondern auch um eine qualitative Änderung der Schilddrüsenfunktion handelt. Das im Basedowpreßsafte enthaltene Gift müßte außerordentlich labil zu sein, da nur der ganz frische Strumapreßsaft den typischen Symptomenkomplex zu produzieren vermag. Diese Befunde bedürfen dringend einer Bestätigung und Erweiterung[5]).

Therapie

Was nun aber dem ganzen Erscheinungskomplexe der Basedowschen Krankheit ein ganz besonderes physiologisches Interesse verleiht, sind die glänzenden Heilerfolge, welche hier durch die chirurgische Reduktion der Schilddrüse, sei es durch Resektion eines Teiles der Drüse, sei es durch Ligatur eines Teiles ihrer Arterien erzielt worden sind, insofern durch dieselbe ein direkter Beweis für die Anschauung erbracht worden ist, daß eine Überfunktion der Drüse mit den Erscheinungen der Krankheit in unmittelbarem Zusammenhange steht. Bei der Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Frühjahr 1911 hat KOCHER bereits auf Grund eines ungeheuren Materiales von mehr als 700 Opera-

1) FR. KRAUS und E. LUDWIG, Wiener klin Wochenschr. 1891, S. 898. — F CHVOSTEK, ebenda 1892, S 251, 267, 315. — FR. KRAUS, Verhandl d. 24. Kongr. f. innere Med 1906. — J. A. HIRSCHL, Jahrb. f. Psychol. 1902, Bd. 22, S 196

2) Näheres bei G. WELLS, l. c. p. 698

3) W. H. VEIL und A. STURM (Med Klinik München), Arch f. klin. Med. 1925, Bd. 147, S. 166. Man hat für die Häufung von Basedowfällen in Wien im Laufe der letzten Jahre eine übermäßige Jodmedikationen verantwortlich gemacht, (J. WIESEL, Med. Klinik 1925, Nr. 38. — J. BORAK, Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 356.

4) H. KLOSE (Frankfurt a.M.), Fortschr. d. Med 1911, Bd. 29, Nr. 22, Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 616; Arch. f. klin. Chirurg. 1911, Bd. 95, S. 649.

5) Ähnliche Erscheinungen hat übrigens KLOSE durch intravenöse Injektion von Jodalkalien, BIRCHER durch Thymusimplantation, BARUCH durch intraperitoneale Injektion von Organbrei aus nicht basedowischen Strumen erhalten.

tionen sein Urteil dahin abgegeben, die Behandlung des Morbus Basedowii solle eine chirurgische sein; die im Frühstadium ausgeführte Operation sei relativ gefahrlos und erfolgreich. Auch A. v. EISELSBERG bezeichnete damals auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen die Endresultate der Operation von Basedowkröpfen, die er allerdings für gefährlicher hält als diejenigen der gewöhnlichen Struma, als vorzüglich, während er das vollständige Fiasko der inneren Therapie feststellte.

An der Klinik von REHN in Frankfurt a. M. sind viele hundert Fälle von Basedow operiert worden. Früher ist Thymushyperplasie als eine häufige Todesursache angesehen worden. (Von den Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse ist schon früher, Vorl 29, eingehend die Rede gewesen.) Es scheint (s. o), daß der Basedow außerordentlich häufig, wenn nicht immer mit Veränderungen in der Thymus einhergeht REHN hat nun vielfach bei der Basedowoperation auch die Thymus beseitigt. Es scheint, daß viele, die früher starben, jetzt gerettet werden können. Nach KLOSE (l. c.) hat REHN bei 75—85% seiner Fälle Dauererfolge erzielt[1]. Daher jetzt vielfach die Frühoperation angeraten wird

Der gleiche Grundgedanke, wie der operativen Behandlung liegt auch der Röntgentherapie des Basedow zugrunde, die seinerzeit von den amerikanischen Chirurgen BECK und MAYO inauguriert worden und seitdem Gemeingut der Ärzte geworden ist. Sie führt zu einer anatomischen Verkleinerung der Schilddrüse, die auch erst nach längerer Zeit einsetzen kann. Es ist leichter, durch Bestrahlung eines Basedow diesen zu heilen, als etwa durch Bestrahlung einer normalen Schilddrüse Myxödem zu erzeugen. Die Röntgenbestrahlung kann geradezu als ein Prüfstein für einen versteckten Hyperthyreoidismus gelten[2]

Über die sehr große Vorsicht erforderliche Jodtherapie des Basedow sind die Aussichten sehr geteilt. Strumenträger mit Hyperfunktion zeigen nach Zufuhr sehr kleiner Joddosen in einer großen Anzahl von Fällen eine Stoffwechselsenkung. Es gibt aber auch Fälle, welche auf derartige Joddosen mit einer exzessiven Stoffwechselsteigerung reagieren[3]. Wie wir schon gehört haben, werden die Gefahren der Jodtherapie nach LIEBESNY durch gleichzeitige Thymusdarreichung wesentlich gemildert. — Es scheint aber, daß zur Zeit die Mehrzahl der Kliniker sie wegen des damit verbundenen Risikos scheuen[4] Im übrigen ist die medikamentöse Basedowtherapie über allerhand tastende und symptomatische Versuche kaum hinausgelangt.

Interessant ist die Tatsache, daß EPPINGER und v. NOORDEN[5] jun., welche annehmen, daß die hartnäckigen Durchfälle von Basedowkranken auf Reizungen autonomer Fasern des Nervus vagus beruhen, eine wirksame Therapie derselben durch Zufuhr von Suprarenin einleiteten, eines Giftes, welches die Darmperistaltik durch Erregung sympathischer Endapparate zu hemmen vermag

Auf Grund von Vorstellungen über einen Zusammenhang zwischen Basedow und Hypophyse hat man denselben gelegentlich mit Hypophysin behandelt. Die Re-

---

[1]) So hat z. B. auch der Prager Chirurg H. SCHLOFFER (Prager Med. Wochenschr. 1913, S. 38) den Operationserfolg in 3/4 aller Fälle für günstig erklärt.

[2]) Vgl. die **Literatur** bei J. BORAK (Zentr. Röntg. Inst. Wien), Strahlentherapie 1925, Bd. 20, S. 232.

[3]) A. LOWY und ZONDEK, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 46. — P. LIEBESNY, Wiener klin. Wochenschr. 1924, Nr. 20 und 21 (s. dort die Literatur!).

[4]) F. REDLICH, Wiener klin Wochenschr. 1925, Nr. 41.

[5]) H. EPPINGER und K. H. v. NOORDEN jun., Intern. Beitr. zur Pathol. und Ther. der Ernährungsstörungen 1910, Bd. 2, S. 1.

sultate verdienen anscheinend immerhin eine gewisse Aufmerksamkeit. Nach PAL sollen durch Hypophysininjektionen die Basedowsymptome gebessert werden, während allerdings gleichzeitig der Kropf an Umfang zunimmt, anscheinend infolge stärkerer Follikelfüllung[1])

Auch mit allerhand diätetischen Maßnahmen hat man es gelegentlich versucht. Interessant ist immerhin die Abnahme von Basedowfällen, die zur Zeit der schmalen, fleischarmen Kriegskost beobachtet worden ist[2]).

Was schließlich die Serumbehandlung des Basedow[3]) betrifft, scheint mir dieselbe, wenigstens noch vorderhand, von allen guten Geistern verlassen zu sein. Ich sage dies in vollem Bewußtsein der Tatsache, daß viele Ärzte nicht höher schwören als auf »Antithyreoidinserum Möbius«!

Die Epithelkörperchen.

Physiologische Stellung.

Die Glandulae parathyreoideae oder Epithelkörperchen, wie sie seit Veröffentlichung der wertvollen einschlägigen Untersuchungen von A. KOHN wohl allgemein genannt werden, sind recht unscheinbare Organe. Die Erkenntnis ihrer physiologischen Bedeutung hat, angesichts ihrer geringen Dimensionen (ihr längster Durchmesser beträgt beim Menschen nur wenige Millimeter), eine doppelte überraschende Wirkung geübt, sicherlich hat die äußerliche Unansehnlichkeit dieser Gebilde (so sonderbar dies klingen mag) den hartnäckigen Kampf mitverschuldet, welcher um die Anerkennung ihrer biologischen Bedeutung geführt worden ist.

Die Epithelkörperchen entwickeln sich (und dies ist für das Verständnis ihrer physiologischen Stellung von größter Bedeutung) ganz unabhängig von der Schilddrüsenanlage aus Verdickungen der Kiementaschen. J. SUNDSTRÖM hat sie im Jahre 1880 als Glandulae parathyreoideae von den Schilddrüsen scharf gesondert. Beim Menschen finden sich jedem Schilddrüsenlappen zwei Epithelkörperchen angelagert, die als Glandula parathyreoidea superior posterior und inferior anterior unterschieden werden. Bei der Katze dagegen findet sich, jedem Thyreoidealappen entsprechend, ein außerhalb und ein innerhalb des Schilddrüsenlappens gelegenes Epithelkörperchen. Bei Säugetieren ist auch ein akzessorisches Parathyreoidalsystem in Form größerer oder kleinerer Parenchyminseln in der Gegend der Thymus nachweisbar.

Im Jahre 1880 hat N. WEISS in Wien an von BILLROTH operierten Kranken die Tetanie entdeckt. Anfangs der neunziger Jahre hat der französische Physiologe GLEY auf den Zusammenhang zwischen experimenteller Tetanie und Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen hingewiesen. Seitdem hat die Lehre von diesem Zusammenhange dank den Arbeiten zahlreicher Forscher[4]) eine ziemlich allgemeine Aufnahme gefunden, und die Zahl derjenigen Autoren, die einen entgegengesetzten Standpunkt einnehmen, ist, soweit ich sehe, stark zusammengeschrumpft. Auch die histologische Struktur der Epithelkörperchen ist von derjenigen der Schilddrüsen verschieden. Sie bestehen nicht aus hohlen Bläschen, sondern aus kompakten Säulchen polyedrischer Zellen, deren tinktorielles Verhalten von demjenigen der Thyreoideazellen merklich abweicht. Die Behauptung mancher Autoren, die Glandulae parathyreoideae seien nichts anderes als »embryonale Schilddrüsenkeime«, die

1) **Literatur** bei BORCHHARDT, Lehrb. d. Organotherapie. Thieme, Leipzig 1914, S. 233, 234. — PAL, Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 52.

2) H. CURSCHMANN, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 26.

3) MÖBIUS 1921, Anwendung des Serums thyreoidektomierter Hammel u. dgl.

4) MOUSSU, ROUXEAUX, VASSALE und GENERALI, CAPOBIANCO, WELSH, WALBAUM, v. EISELSBERG, BIEDL, PINELES, ERDHEIM, PFEIFFER, MEYER, HAGENBACH, HALSTED und viele andere. **Literatur über die Physiologie der Epithelkörperchen:** v. EISELSBERG, Die Krankheiten der Schilddrüse, Deutsche Chirurgie 1901. — R. HIRSCH, Handb. d. Biochem. 1910, Bd. 3, I, S. 298—307. — L. MOREL, Les Parathyreoides Paris, A. Hermann Fils 1912. — A. BIEDL, Innere Sekretion, 4. Aufl. 1922, S. 169—338. — CL. JACOBSOHN, Der gegenwärtige Stand der Physiologie der Nebenschilddrüsen. Asher-Spiros Ergebn. d. Physiol., 1924, Bd. 23, S. 180—211.

nur dann in Funktion treten, wenn die Schilddrüse ganz oder zum großen Teile entfernt worden ist, schienen durch Befunde von SWALE VINCENT und seinen Schülern, eine Stütze zu finden, doch ist eine solche Umwandlung in neueren Beobachtungen von EDMUNDS u. a. nicht zutage getreten[1])

Symptomenkomplex der Tetanie.

Jedenfalls scheint es mir eine feststehende Tatsache zu sein, daß der Symptomenkomplex der akuten Tetanie, wie er z. B. bei Hunden und Katzen in reiner Form auftritt, auf den Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen zu beziehen ist.

Versuche, wie z. B. die von HAGENBACH, vermögen meines Erachtens jeder Kritik standzuhalten. Wird bei Katzen die Schilddrüse samt den ihr anhaftenden inneren Epithelkörpern unter Schonung der äußeren Epithelkörper entfernt, so bildet sich eine typische Cachexia strumipriva aus. Werden dagegen nach einiger Zeit auch die äußeren Epithelkörper entfernt, so stellt sich alsbald Tetanie ein.

Hand in Hand mit der Ausbildung einer Übererregbarkeit peripherer Nerven sehen wir beim Fleischfresser das Auftreten klonischer Krämpfe verschiedener Muskelgruppen, an die sich früher oder später tetanische Anfälle anschließen, welche mit einer hochgradigen Steigerung der Atem- und Herztätigkeit, sowie der Temperatur einhergehen, und denen das Tier unter Umständen unmittelbar erliegt. Es kann jedoch auch Erholung erfolgen. Dort, wo es sich aber um einen vollständigen Ausfall der Epithelkörperchen handelt, sehen wir die Versuchstiere schließlich meist innerhalb einiger Wochen zugrunde gehen. Man wird also die Lebenswichtigkeit der in Rede stehenden kleinen Organe nicht wohl bezweifeln können.

Bei der Tetanie treten einerseits Symptome auf, die auf eine Übererregung des Sympathikus, andrerseits aber solche, die auf einen Reizungszustand peripherer und sensibler Neuronen hinweisen.

Bei Katzen beobachtet man oft Masseterenkrampf beim Herabziehen der Kiefer und einen eigentümlichen Respirationsmodus (angestrengte Atmung mit geöffnetem Munde, Zyanose). — Eine Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems kann sich in einer verstärkten Wirkung von Adrenalin und Pilokarpin, erhöhten Herzaktion, spastischen Zuständen des Magens, sowie in angiospastischen Ödemen und Störungen der Darmsaftsekretion[2]) äußern. Auch bestehen Störungen der Wärmeregulation. Ein tetanischer Hund erwärmt sich im heißen Bade sowie bei Muskelarbeit sehr schnell und kühlt im kalten Bade schnell ab. Die Erwärmung begünstigt den Eintritt von Krämpfen[3]) — Vor Entwicklung der Tetanie vom Rückenmarke abgetrennte Muskeln zeigen dennoch Übererregbarkeit. Man kann in einem zirkulatorisch isolierten Gliede durch Transfusion des Blutes tetanischer Tiere Übererregbarkeit der Nerven produzieren. Diese scheint also peripheren Ursprunges zu sein[4]).

Als Hauptsymptome menschlicher Tetanie werden angegeben: Blitzartige Zuckungen beim Beklopfen des Facialisstammes (CHVOSTEK), charakteristische Krampfstellung der Hand beim Drucke von Armnerven (TROUSSEAU), motorische Übererregbarkeit von Nerven überhaupt (ERB), sowie Übererregbarkeit sensibler Nerven (HOFFMANN) und sympathischer Nerven (FALTA).

---

[1]) Bei niederen Wirbeltieren erscheinen beide Organsysteme ganz getrennt. — Erst bei den Vögeln und noch mehr bei den Säugetieren machen sich dann nähere Beziehungen geltend. (THOMPSON), Ausführliches über die anatomische und histologische Stellung: BIEDL, Innere Sekretion, 4. Aufl. 1922, S. 169—180.

[2]) U. LOMBROSO und C. ARTOM.

[3]) BOLDYREFF.

[4]) MAC CALLUM.

Bei der Tetanie soll die Kreatinbildung in den Muskeln und die Kreatinausscheidung im Harne angeblich erhöht sein[1].

Zahlreiche Versuche haben eine ganze Reihe von Faktoren kennen gelehrt, die geeignet sind, die Tetanie in ihrer akuten und latenten Form günstig oder ungünstig zu beeinflussen. Insbesondere haben sich zahlreiche italienische Forscher[2] um diese Arbeitsrichtung verdient gemacht. Es ist nicht leicht, die hier in Betracht kommenden Faktoren auch nur einigermaßen unter einheitliche Gesichtspunkte zu bringen. Von den Erfolgen der Organtherapie werde ich später reden. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß solche Momente der Tetanie entgegenwirken, welche die Lebhaftigkeit der Stoffwechselvorgänge und den Blutdruck herabmindern oder eine sedative Wirkung ausüben. Solchen Momenten wird man die Infusion von normalem Serum oder Blut[3], von physiologischer Kochsalzlösung[4], von Zuckerlösungen, ferner das Alter, den Hungerzustand, die ausschließliche Ernährung mit Milch, die Exstirpation der Schilddrüse[5], sowie der Nebenniere[6] wohl zuzählen dürfen. Der Reizung der Depressoren, der Injektion von Hypophysenextrakt, Amylnitrit und von Albumosen[7] ist die sich daraus ergebende Blutdrucksenkung gemeinsam, Kalium- und Magnesiumsalze wirken sedativ[8]. Darreichung von Natriumkarbonat verschlimmert, Erzeugung von Azidose bessert die Tetanie. Saures Ammoniumphosphat soll sich als sicheres Mittel gegen Tetanie bewährt haben[9].

Faktoren, welche die Tetanie begünstigen oder hemmen

Unter den Faktoren, welche eine latente Tetanie, wie sie sich z. B. nach partieller Exstirpation der Epithelkörperchen entwickeln kann, zum Ausbruche zu bringen geeignet sind, wäre die Wirkung zahlreicher Gifte[10], der Übergang von Milch- zur Fleischnahrung[11], die Gravidität[12], die Ermüdung[13] zu erwähnen, all dies sind Momente, denen eine Steigerung des Umsatzes und der Abbauvorgänge gemeinsam sein dürfte.

Sehr merkwürdig ist eine Beobachtung, derzufolge die Nachkommen von Rattenmüttern, denen vor dem Geburtsakte die Epithelkörperchen entfernt worden waren, eine so hochgradige Steigerung der Empfindlichkeit für Tetanie aufwiesen, daß sie die Parathyreoidektomie meist nur um wenige Stunden überlebten[14]. Interessant sind schließlich die Beobachtungen über Kataraktbildung bei tetanischen Ratten[15].

[1] A. Palladin und L. Griliches (Charkow), Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146.
[2] Fano und Zanda, Luciani, Golgi, Vassale, Lusena u. a.
[3] H. Wiener, Pflügers Arch. 1910, Bd 136, S. 107.
[4] Joseph and Meltzer, Journ. of Pharmacol. 1911, Vol. 2, p. 361.
[5] Lusena, Fisiopathologia dell' apparecchio tiro-paratiroideo, Firenze 1899; vgl. Luciani, Physiologie des Menschen, Jena 1906, Bd. 2, S 30–34.
[6] Guleke (Chirurg. Klinik Straßburg), Arch. f. klin. Chirurg. 1911, Bd. 94, S 496.
[7] A. J. Carlson und Cl. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. 1911, Vol. 28, p 33.
[8] W. G. Mac Callum und C. Voegtlin, Journ. of exper. Med. 1909, Vol. 11, p. 118. — Carlson und Cl. Jacobson, l. c.
[9] Adlersberg und O. Porges (I. med. Klinik Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1923, S. 517.
[10] C. Rudinger, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1909, Bd 5, S. 205.
[11] F. Blum und M. Almagia, Arch. di Fisiol. Bd. 6, S. 492.
[12] S. Adler und H. Thaler, (Klinik Schauta und Inst. Weichselbaum (Wien), Zeitschr. f. Gynäkol. und Geburtsh. 1908, Bd. 62, S. 194.
[13] Massaglia, Gazzetta degli Osped. Vol. 27, p. 107, zit. Jahresber. f. Tierchemie 1908, S. 485.
[14] H. Iselin (Chirurg. Klinik Basel), Neurol. Zentralbl. 1911, Bd. 30, S. 220.
[15] J. Erdheim, vgl. Biedl l. c., S. 204 und 205.

Die Tatsache, daß Hunde nach Beraubung ihrer Epithelkörperchen monatelang ohne Ausfallerscheinungen bleiben können, wenn sie mit frischem Blut oder Milch gefüttert werden, während Fleischfütterung zur Tetanie führt, ist so gedeutet worden, daß das »Epithelkörperhormon« in Blut und Milch enthalten sein soll[1].

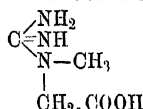
Tetaniegift

Der Symptomenkomplex der Tetanie macht unleugbar auf den unbefangenen Beobachter den Eindruck einer Vergiftung und es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Existenz des hypothetischen »Tetaniegiftes« zu beweisen

Es wurde angegeben, daß das Blut eines Tetaniehundes zwar einen normalen Hund nicht schädigt, wohl aber bei einem Tiere, das sich, etwa nach partieller Epithelkörperexstirpation, gewissermaßen am Rande der Tetanie befindet, diese Krankheit zum Ausbruche bringt[2].

Bei allerhand Beobachtungen über die Giftigkeit des Harnes sowie von Organextrakten parathyreoidektomierter Tiere ist, wie leicht begreiflich, vorderhand wenig Positives herausgekommen Auch hat es nicht an vergeblichen Versuchen gefehlt, die Existenz eines spezifischen Toxins aus der angeblichen Heilwirkung eines auf immunisatorischem Wege gewonnenen »Antitoxins« erweisen zu wollen

Auch bei den Versuchen, die Tetanie als eine Ammoniak- oder Karbaminsäurevergiftung zu deuten, ist nichts herausgekommen.

Eine gewisse äußerliche Ähnlichkeit des Bildes der Tetanie und der Guanidinvergiftung hat die von zahlreichen Autoren[3] verfochtene Anschauung verursacht, die Tetanie wäre im Grunde genommen eine Vergiftung mit Guanidin $C\left\{\begin{matrix} NH_2 \\ NH \\ NH_2 \end{matrix}\right.$ Methylguanidin $C\left\{\begin{matrix} NH-CH_3 \\ NH \\ NH_2 \end{matrix}\right.$ oder Dimethylguanidin Tatsächlich hängen alle diese Behauptungen völlig in die Luft Denn weder stimmt, wie die pharmakologische Analyse lehrt, das Bild der Tetanie und der Guanidinbasenvergiftung wirklich überein, noch aber konnte der Nachweis einer Vermehrung der Guanidinbasen im Organismus oder im Harne bei der Tetanie wirklich zweifellos erbracht werden[4]. Es konnte dies um so weniger geschehen, als bisher die analytischen Grundlagen für derartige Untersuchungen höchst mangelhafter Natur sind Wissen wir doch nicht einmal, inwieweit das in den Muskeln und dem Harne gefundene Methylguanidin wirklich präformiert ist und inwieweit es dem Kreatin

oder Kreatinin als sekundäres Spaltungsprodukt entstammt (weiteres s. u. Vorl. 48).

Wir wollen uns nunmehr die Frage klar machen, was denn die Organtherapie[5], welche beim Ausfalle der Schilddrüse so glänzende Erfolge aufzuweisen hat, in bezug auf die Tetanie nach Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen zu leisten vermag.

---

[1] F. Blum (Frankfurt a M.), Studien über Epithelkörper, Jena, G. Fischer 1925

[2] J. Fano und Zanda, H. Pfeiffer und O. Meyer.

[3] **Literatur** bei Biedl l. c, S. 267—296, vgl insbesondere die Arbeiten von W. B. Koch, A. Fuchs, Noel Paton, Findley und Sharp, G M. Wishart, P. S. Henderson R. Klinger, E. Frank und J. Kuhnau (Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 24). — E. Pirami, Riv. di clinica pediatr. 1925, Vol 23, p. 555.

[4] J. Greenwald, Journ. of biol Chem 1924, Vol 59, p. 329. — G Bayer und O. Form (Innsbruck), Zeitschr. f. exper. Med. 1924, Bd. 40, S. 445. — Kühnau, Arch f. exper. Pathol. 1925, Bd. 110, S. 76. — Collip and Clark, Journ. of biol. Chem. 1926, Vol 67.

[5] A. Biedl, Innere Sekretion. 4. Aufl. 1922, S. 248—266. — F. Pineles, Lehrb. d. Organotherapie. Verl. G. Thieme, Leipzig 1914, S. 168.

Organotherapie der Tetanie.

FRIEDRICH PINELES, dem wir eine Reihe wertvoller Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken, hat gefunden, daß weder stomachale, noch subkutane, noch intraperitoneale Einverleibung von Epithelkörperchen imstande ist, die Tetanie, welche sich bei Katzen nach Ausfall der Epithelkörperchen einstellt, günstig zu beeinflussen, während einige andere Autoren[1]) auf diesem Wege Erfolge erzielt haben wollen. Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Transplantation von Epithelkörperchen derselben Tierspezies dem Eintritte der Tetanie erfolgreich entgegenzuwirken vermag. Die Funktionsfähigkeit der überpflanzten Organe wird dadurch bewiesen, daß Tiere, welche dank denselben die Ausschaltung ihrer eigenen Epithelkörperchen bei gutem Befinden überstanden hatten, auf Exstirpation der Transplantate sogleich mit einem Ausbruche akuter Tetanie reagierten. Nach kurzerer oder längerer Zeit werden die überpflanzten Organe allerdings meist resorbiert, doch kann sich der Organismus inzwischen, vermutlich durch Ausbildung vikariierender Einrichtungen, auf die neuen Existenzbedingungen eingestellt haben[2]). Es scheint, daß in ähnlicher Weise, wie wir dies bei der Schilddrüse gesehen haben, die Transplantation bei normalen Tieren weit schwerer gelingt als bei solchen, welche nach Exstirpation ihrer eigenen Parathyreoideae neuen Epithelkorpergewebes dringend bedürfen[3]). Auch beim Menschen sind schöne Heilerfolge erzielt worden. So hat A. v. EISELSBERG einer Frau, die nach Strumektomie an Tetanie erkrankt war, ein Epithelkörperchen, das von einer anderen (wegen Struma operierten) Patientin stammte, in den Musculus rectus abdominis eingepflanzt und so dauernde Heilung erzielt[4])

F. PINELES hat seine Meinung dahin zusammengefaßt, die interne Darreichung der Epithelkorperchen sei ziemlich aussichtslos. Dagegen sei die Transplantation von menschlichen Epithelkorperchen bei der lebensgefährlichen parathyreopriven Tetanie von großem Werte. Bessere Resultate als mit peroraler sollen (nach JOANNOVICS) bei intravenöser Darreichung von Epithelkörperpräparaten erzielt worden sein.

A. BIEDL vermochte Hunde, denen er einige ihrer eigenen Epithelkörperchen in ihre Milz transplantiert hatte, monatelang vor Tetanie zu bewahren. Ein solcher Hund, dem nach 4 Monaten die Milz exstirpiert worden war, bekam sogleich eine schwere Tetanie.

Was schießlich die Frage betrifft, ob es möglich sei, die Tetanie durch Beibringung von Schilddrüsenpräparaten günstig zu beeinflussen, herrscht hier eine so heillose Verwirrung, daß ich mir weitere diesbezügliche Erörterungen zu erlassen bitte[5]).

---

[1]) MAC CALLUM, Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1905, Bd. 16, S. 385 — VASSALE, Arch. ital. de Biol. 1905, Vol. 43, p. 176. — BEEBE, Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. 1908, Vol 1, p. 40. — BIRCHER (Aarau), Med Klinik 1910, S. 1741. — HALSTED, PUTMAN u a

[2]) BIEDL, PFEIFFER und MEYER, HALSTED, PEPERE, HARVEY, WALBAUM, CRISTIANI, LEISCHNER und KÖHLER (Arch. f. klin. Chir. 1910, Bd. 94, S 168 — W. H. BROWN (Annals of Surgery 1911, Vol. 53, p 305). — **Literatur über Transplantation der Epithelkörperchen:** A. PEPERE, Le ghiandole paratiroidee, Turin 1906. —

[3]) W. S. HALSTED, Journ. of exper. Med 1909, Vol 11, p 175

[4]) A. v. EISELSBERG, Beitr. Phys. Pathol. Festschr f. Hermann (F. Enke, Stuttgart) 1908, zit. n. Zentralbl. f. Chir. 1909, I, S. 781. — W. DANIELSON (Chirurg. Klinik Küttner, Breslau), Beitr. z. klin. Chir. 1910, Bd. 66, S. 85.

[5]) Vgl. Näheres bei BIEDL l. c. S. 262—266 und bei O. v. FÜRTH, Probleme I, 1912, S. 474—475.

Andere Tetanieformen.

Ich möchte wenigstens mit einigen Worten auf eine Reihe von anderen Tetanieformen[1] hinweisen. Einer meiner Lehrer, der zu früh verstorbene Wiener Neurologe Lothar von Frankl-Hochwart hat seinerzeit neben der parathyreopriven Tetanie noch folgende Tetanieformen klinisch unterschieden: Die idiopathische Arbeitertetanie (namentlich bei Schustern häufig); Tetanie verbunden mit Gastrointestinalen Störungen; Tetanie infolge akuter Infektionskrankheiten, Tetanie infolge von Vergiftungen (Ergotin, Blei, Alkohol usw), Tetanie bei Urämie, Schwangerschaftstetanie, Tetanie bei nervösen Erkrankungen (wie Basedow, Epilepsie, Gehirntumoren), Kindertetanie (letztere wieder mit den Teilbildern der Spasmophilie, des Laryngospasmus u dgl). Auf alles Nähere, insbesondere auch auf die Erörterung der Frage, inwieweit die Epithelkörperchen bei diesen Zuständen beteiligt sind, kann hier unmöglich eingegangen werden.

Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel.

Ein Jeder kennt jene trostlos grauen Nebeltage, wo alle Konturen in einem fahlen Lichte verschwimmen; — da geschieht es dann wohl mit einem Male, daß ein Strahl hellen Sonnenlichtes den öden Nebel durchbricht. Wie mit einem Zauberschlage wird es dann plötzlich hell und alle Dinge treten aus dem Hintergrunde mit klaren, scharf umrissenen Linien hervor Eine derartige Nebelsphäre hat dezennienlang die Mysterien eingehüllt, die sich um die unscheinbar kleinen Glandulae parathyreoideae spinnen. Der Lichtstrahl aber, der das trübe Dunkel durchbrochen hat, war — so scheint es mir wenigstens — die Erkenntnis der bedeutungsvollen Zusammenhänge, welche diese rätselhaften Organe mit den Vorgängen des gesamten Kalkstoffwechsels verbinden[2].

Da waren es wohl zuerst die Untersuchungen von Mac Callum und Vögtlin[3], welche bahnbrechend wirkten: Es hat sich herausgestellt, daß bei der parathyreopriven Tetanie ein Entkalkungsvorgang sich abspielt; die Kalkverluste durch den Darm können das 10fache der Norm betragen. Im Blute, in den Organen, anscheinend auch im Gehirn nimmt der Kalkgehalt ab. Intravenöse Kalkzufuhr vermag die Krämpfe aufzuheben. Nicht minder bedeutungsvoll waren die Entdeckungen des Wiener Pathologen J. Erdheim[4], der bei der Rattentetanie sehr interessante Störungen der Dentinverkalkung, die zu Anomalien der Zähne, Frakturen derselben u. dgl. führen können, auffand. Beobachtungen von Jaques Loeb über Herabsetzung der neuromuskulären Erregbarkeit durch Kalksalze boten einen soliden Untergrund für diese neue Auffassung der Tetanie, die sich schnell Bahn gebrochen hat. So sagt z. B. Abderhalden in seinem neuen Lehrbuche der Physiologie: »Mit der Feststellung, wonach Entfernung der Epithelkörperchen bewirkt, daß der Organismus Calcium verliert und das Blut auf einen bedeutend niedrigeren Kalkspiegel, als er dem normalen Zustande entspricht, eingestellt wird, haben wir eine ganz charakteristische Erscheinung des parathyreopriven Zustandes geschildert. Kein anderes Inkretionsorgan ruft nach Ausschaltung seiner Funktionen den gleichen Zustand hervor. Vor allen Dingen wirkt auch die Wegnahme der Schilddrüse nicht so. Hier sei

---

[1] Vgl. Cl. Jacobson l. c., S. 206 und Biedl l c., S. 213—226, 237—247.

[2] **Literatur über Beziehungen der Epithelkörperchen zum Kalkstoffwechsel:** Mac Callum, Die Nebenschilddrüsen, Ergebn. d. inneren Med. 1913, Bd. 11, S. 569 — A. Biedl, Innere Sekretion. 4. Aufl 1922, S. 198—203, 226—337, 296—307. — Cl. Jacobson, Asher-Spiros Ergeb. 1924, Bd. 23, S. 200—201. — P. Morawitz und W. Nonnenbruch, Oppenheimers Handb. 1925, Bd. 8, S. 325—329. — E. Abderhalden, Lehrb. d. Physiol. 1925, S. 201. — G. Wells, Chemical Pathology, 5 Ed 1925, p. 702—703.

[3] Mac Callum and Voegtlin, Journ. exper. Med. 1909, Vol. 11, p. 118; 1914, Vol. 20, p. 149.

[4] J. Erdheim, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1911, Bd. 7, S. 176, 237, 295.

noch angefügt, daß die Entfernung der Epithelkörperchen auf den Stoffwechsel, insbesondere auf den Gaswechsel keinen charakteristischen Einfluß hat und auch die Verfütterung von Epithelkörperchen an Kaulquappen keinen bestimmten Einfluß auf die Metamorphose und das Wachstum ausübt.

Das Hormon soll eine übermäßige Lösung von Kalksalzen im Knochengewebe bewirken, was eine Steigerung des Kalkspiegels im Blute herbeiführt. (Die angeschwemmte Phosphorsäure soll schneller eliminiert werden.) Es wird daher vor einem unvorsichtigen Gebrauche des Hormons gewarnt, da es eine Entkalkung der Knochen herbeiführen kann[1].

Es ist nun freilich zu beachten, daß man ganz analoge Veränderungen an Zähnen und Skelett auch bei Tieren mit intakten Epithelkörperchen bei Kalkmangel oder Mangel an Vitamin A erhalten hat[2]. Andrerseits hat es sich aus Untersuchungen von R. Chiari und A. Fröhlich[3] ergeben, daß eine künstliche Kalkverarmung, wie sie z. B. durch Salzsäure- oder Oxalsäurevergiftung hervorgerufen werden kann, mit einer gesteigerten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, einer erhöhten Empfindlichkeit dem Adrenalin gegenüber, sowie mit einem positiven Ausfalle der Löwischen Pupillenreaktion einhergehen kann[3].

Beobachtungen über das Auftreten von Tetanie bei Rachitis und Osteomalacie, sowie bei der Gravidität und Laktation (wobei der mütterliche Organismus ja viel Kalk an den Fötus bzw. an die Milch verliert), stehen mit obiger Auffassung sehr wohl im Einklange.

Der Kalkspiegel des Blutes[4] zeigt bei der Tetanie eine deutliche Abnahme bei Menschen[5] von 0,009—0,016% auf 0,003—0,008%, bei Hunden von 0,007—0,011% auf etwa 0,001—0,008%, wovon etwa die Hälfte anorganisch, die andere Hälfte aber als organische Verbindung, welche bei Kalkabnahme im Plasma zu dissozieren beginnt[6]. Oft fällt der Kalkgehalt wenige Tage nach der Operation auf 40% der Norm ab.

Zweifellos kann man die Entkalkung des Organismus und die Tetanie durch Alkalizufuhr (z. B. durch Infusionen von Natriumbikarbonat[7]) begünstigen und durch mäßige Zufuhr sauren Ammoniumphosphates der Tetanie entgegenwirken[8]. Gibt man einem normalen Menschen 30 g Natriumbikarbonat ein, so steigt die Ca-Ausscheidung nur unbedeutend an, sehr stark aber bei Tetanie. Es kann so eine latente Störung des Kalkstoffwechsels manifest gemacht werden[9]. Es war aber sicherlich eine einseitige Auffassung, wenn man die Tetanie kurzweg als »alkalotische Stoffwechselstörung« auffassen wollte. Einer derartigen Auffassung widersprechen Befunde, wo bei tetanischen Hunden eine so hochgradige Azidose konstatiert worden ist, daß die gebundene Kohlensäure des Blutes auf die Hälfte reduziert war[10].

---

1) J. Greenwald and S. Gross, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 66, p. 185, 201, 217.

2) V. Korenschowsky (Lister Inst., London), Journ. of Pathol. 1922, Vol. 25, p. 366.

3) R. Chiari und A. Fröhlich (Pharm. Inst. Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 64, S. 214.

4) Der Kalkgehalt des Katzenserums wird von Abderhalden mit 0,011%, von Heubner und Rona mit 0,0016% bewertet (vgl. Biedl l. c. S. 303).

5) Howland and Marriot: normal 0,009—0,011%, idiopatische Tetanie 0,003 bis 0,007% (Quart. Journ. Med. 1917/18, Vol. 11, p. 298).

6) Brown, Mc Lachlan and Simpson, Amer. Journ. diseases Children 1920, Vol. 19, p. 413. — Hastings and Murray, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 46, p. 233. — György, Jahrb. f. Kinderheilk. 1922, Bd. 99; 3. Folge, Bd. 49. — A. T. Cameron and Moorhouse, Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 63, p. 687 (s. dort Literatur!). — L. Meysenbug s. u. — Nach J. Greenwald (Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 61, p. 649) entwickelt sich bei Hunden die Tetanie längstens dann, wenn der Kalkspiegel des Blutes unter 0,007% abgesunken ist, oft auch wesentlich früher; vgl. auch Benger, Journ. of Pharmac. 1917, Vol. 10, p. 107.

7) E. Freudenberg und P. György, Jahrb. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 96; Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 422. — Van Paassen, Neederl. Tijschr. voor Geneesk. 1921, Bd. 65.

8) Adlersberg und O. Porges l. c.

9) H. Eppinger und Ullmann, Wiener Arch. f. innere Med. 1920, Bd. 5, S. 639.

10) L. Meysenbug and G. F. Mac Cann, Journ. of biol. Chem. 1921, Vol. 47, p. 541.

Man hat davon gesprochen, daß nach Entfernung der Epithelkörperchen geradezu ein Kalziumdiabetes entsteht. Kalksalze vermindern die Permeabilität der Zellen des Zentralnervensystems und setzen dessen Erregbarkeit herab. Man kann also schließlich begreifen, weshalb ein Sinken des Kalkspiegels zur Tetanie führt. Bei Hunden, die nach Beseitigung der Epithelkörperchen bei mäßiger Fleischnahrung jahrelang tetaniefrei gehalten worden waren, hat man nach Zufuhr reizender Abführmittel (z. B. Krotonöl) alsbald die Tetanie ausbrechen und nach Kalziumzufuhr wieder verschwinden gesehen[1].

Mit einer Verschiebung der Alkaleszenz der Körpersäfte könnten vielleicht auch die Beobachtungen L. MOLLS[2] über künstliche Spasmophilie bei Kaninchen zusammenhängen. Wurden junge Kaninchen zellulosefrei mit Milch-Mehl-Kost genährt, so trat bei ihnen, neben an Rachitis gemahnenden Knochenveränderungen, Spasmophilie auf. Dabei erwiesen sich die Epithelkörperchen histologisch verändert (hypertrophisch). Durch Grünfutter konnten die spasmophilen Erscheinungen beseitigt werden.

Angesichts der engen Kuppelung von Kalk- und Phosphorstoffwechsel war von vornherein zu erwarten, daß die Tetanie von der Zufuhr von Phosphaten nicht unbeeinflußt bleiben würde. Auf der einen Seite haben wir gehört, daß saures Ammoniumphosphat in mäßigen Dosen der Tetanie kräftig entgegenwirkt. Auf der anderen Seite unterliegt es keinem Zweifel, daß man durch größere Mengen des gewöhnlichen alkalisch reagierenden Alkaliphosphates schwere tetanische Symptome unter Absinken des Kalkspiegels des Blutes auslösen kann[3]. Auch hat man den anorganischen Blutphosphor bei Tetanie vermehrt gefunden[4]. J. Greenwald[5] hat eine verminderte Phosphorausscheidung im Harne ohne ausgleichende Vermehrung im Kote nach Beseitigung der Epithelkörperchen bei Hunden gefunden und daraus auf eine Phosphorspeicherung in den Geweben geschlossen. Neue Versuche, die kürzlich in meinem Laboratorium ausgeführt worden sind[6], ergeben keine deutliche Verschiebung der Relation $\frac{Ca}{P}$ in den Geweben parathyreopriver tetanischer Katzen. Doch möchte ich angesichts der großen hier vorliegenden analytischen Schwierigkeiten daraus keine endgültigen Schlüsse ziehen.

Als gesicherten Besitzstand unserer Wissenschaft möchte ich dagegen das Absinken des Kalkspiegels des Blutes nach Ausschaltung der Epithelkörperchen, sowie die Heilwirkung der Kalksalze in bezug auf die daraus resultierende Tetanie ansehen. So hat man bei parathyreopriven Hunden durch intravenöse Injektion von Calciumchlorid die tetanischen Erscheinungen schwinden gesehen. Allerdings wird der Kalk schnell wieder ausgeschieden (größtenteils durch den Darm und nur zum geringen Teil durch den Harn). Die tetanischen Symptome kehren zurück, sobald der Kalkspiegel des Blutes wieder auf sein niedriges Niveau abgesunken ist. Vollständig ihrer Epithelkörper beraubte Hunde können durch fortgesetzte Kalkbehandlung jahrelang am Leben erhalten werden. Ebenso wirkt Milchdiät anscheinend durch das in der Milch reichlich enthaltene Calcium; (kalkfrei gemachte Milch ist wirkungslos!). Bei parathyreoidektomierten Tieren scheint die Schwelle für die Kalkausscheidung in den Darm erniedrigt zu sein. Dieser Umstand soll den Kalkmangel und

---

[1] A. B. LUCKHARDT and E. L. COMPERE (Chicago), Proc. Soc. Exp. Biol. 1924, Vol. 21, p. 523.

[2] L. MOLL, Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Wien 1913.

[3] SALVESEN und Mitarb. (Rockefeller-Hosp.), Journ. of biol. Chem. 1924, Vol. 60, p. 311. — Arb. v. GREENWALD, STARKENSTEIN, BINGER, JEPPSON u. a.

[4] J. GREENWALD, — H. ELIAS und WEISS, Wiener Arch. f. innere Med. 1922, Bd. 4, S. 59.

[5] J. GREENWALD (Roosevelt-Hospital, New York), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol. 61, p. 649.

[6] HANS POPPER, Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Bd. 49, S. 547.

damit angeblich auch alle anderen Symptome bedingen [1]. — Auch andere Ca-Salze wirken in der gleichen Art wie das Calciumchlorid, so das Calciumlaktat und -karbonat [2] und Calciumglyzerophosphat [3]. Man kann so eine parathyreoidtektomierte Hündin sogar durch Schwangerschaft, Geburt und Laktation durchbringen, ohne daß die Tetanie zum Ausbruch käme [4]. —

Es soll immerhin nicht verschwiegen werden, daß ein guter Kenner des Gebietes wie G. WELLS noch immer Bedenken hat, die Entkalkung als einzige Ursache der Tetanie gelten zu lassen — Auf der anderen Seite wird die Möglichkeit erörtert, daß auch eine Tetanie, die angeblich durch Guanidin und andere Amine verursacht ist, in letzter Linie darauf beruht, daß die Kalkbindung an die Gewebskolloide beeinträchtigt werde [5].

Gewinnung des Parathyroid-Hormons

Man ist nun glücklich so weit gelangt, daß die erfolgreiche kanadische Biochemikerschule ernstlich versucht, dem Ruhmeskranze des Insulins auch noch den Lorbeerzweig der Gewinnung des Hormons der Epithelkörperchen hinzuzufügen COLLIP [6] und seine Mitarbeiter gingen dabei etwa so vor, daß Rinds-Epithelkörperchen gesammelt und im Eisschranke bei — 4° aufbewahrt wurden. Vor dem Gebrauche wurden einige der kleinen Organe mit 5%iger Salzsäure im siedenden Wasserbade gehalten Nach mechanischer Beseitigung des Fettes wurde mit Natronlauge neutralisiert und wieder Salzsäure bis zur maximalen Eiweißfällung hinzugefügt, das das aktive Prinzip enthaltende Filtrat wurde bis zum Gebrauche im Eisschranke aufbewahrt

Ein derartiger Auszug erweist sich geeignet, bei parathyreopriven Hunden (Kaninchen sind gegenüber dem Hormone sehr unempfindlich) die Tetanie monatelang hintanzuhalten — selbst bei Fleischfütterung: Es geschieht dies, indem der abnorm abgesunkene Blutkalkspiegel wieder auf das normale Niveau erhoht wird. Auf Grund der Beobachtung derselben wird eine Standardisierung des Hormons versucht Die Erhöhung des Kalkspiegels soll der Menge des Hormons proportional sein. Wurden die Injektionen wirksamer Extrakte in Intervallen einiger Stunden wiederholt, so entstand eine Hypercalcämie (z. B. Anstieg bis auf 0,020% Ca) unter Erscheinungen von Apathie, Koma, Erbrechen und Zirkulationsstörungen, an denen die Tiere schließlich zugrunde gingen. Der Blutphosphor zeigte dabei eine leichte Tendenz zum Anstiege. Das »Hormon« erwies sich nicht nur intravenös und subkutan, sondern auch per Os wirksam.

---

[1] H A SALVESEN (Christiania), Journ of biol Chem 1923, Vol. 56, p. 443, vgl. auch SOPHIE JAKOBOWITZ (Kinderkl Breslau), Jahrb. f. Kinderheilk. 1920 — JONKERS und REVERS (Utrecht), Zeitschr. f. physiol Chemie 1925, Bd. 154, S. 181. — N WESSELKIN und Mitarb (russisch), Ronas Ber. 1925, Bd 29, S. 809

[2] Damit erscheint die Ansicht P. GYÖRGIS (Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28) widerlegt, derzufolge die Kalkbehandlung der Tetanie nur als Säuretherapie zu gelten habe und mit der Salzsäurebehandlung auf gleiche Stufe zu stellen sei. Das könnte allenfalls für $CaCl_2$, nicht aber für das Laktat oder Karbonat gelten.

[3] A. M. HJORT, Journ of biol. Chem 1925, Vol 65, p. 783.

[4] COMPERE and LUCKHARDT (Labor. v Carlson, Chicago). Proc. Soc. Exp Biol. 1924, Vol 21, p. 526. Eine Ausnahme bildet nur das sauere lösliche Kalziumphosphat welches die Tetanie eher zu fördern scheint

[5] FREUDENBERG und GYÖRGY, l. c

[6] J. B. COLLIP mit E. P. CLARK und J W. SCOTT, Journ. of biol. Chem. 1925. Vol 63, p. 395, 439, Vol. 64, p 485; Vol. 66, p 133. Nature 1925, Vol. 115, p. 761. Vgl auch HANSEN, BEERMANN, H. SCHULTEN (Freiburg, Pharm. Inst.), Klin Wochenschrift 1925, S. 2487.

XXXVIII. Vorlesung.

Die Hypophyse.

Physiologische Stellung.

Nachdem in den letzten Vorlesungen von den Nebennieren, der Schilddrüse und den Epithelkörperchen die Rede war, ergibt es sich wohl ganz von selbst, daß sich unsere Aufmerksamkeit nunmehr der Hypophyse als einem weiteren Gliede in der Reihe der Organe mit »innerer Sekretion« zuwendet. Daß ich beim Gebrauche dieses Ausdruckes mich mehr von von einer »Mode« oder besser ausgedrückt, von einer wissenschaftlichen Massensuggestion, als von den Resultaten physiologischer Erwägungen leiten lasse, habe ich Ihnen schon bei früherer Gelegenheit offen eingestanden. Versuchen wir es denn also, uns den gegenwärtigen Stand der Hypophysenfrage in möglichst unvoreingenommener Weise zu vergegenwärtigen. Ob uns dies wirklich gelingen wird, ist nun freilich eine andere Frage, deren Beantwortung wir Leuten werden überlassen müssen, die erst einmal auf der Erkenntnisleiter um einige Sprossen höher geklettert sind als wir selbst und daher über allerhand Gestrüppe, das uns heute noch die Aussicht verlegt, frei hinwegzublicken vermögen. Wir müssen uns eben hier, wie so oft, mit dem alten Sprüchlein trösten: »Ultra posse nemo tenetur.«

Wie Sie wissen, vermag man am Durchschnitte durch die Hypophyse ohne weiteres zwei Teile zu unterscheiden: den vorderen drüsigen oder epithelialen Lappen und den hinteren infundibularen Anteil, der vorwiegend aus Neurogliaelementen besteht, nichts anderes als ein Divertikel der dritten Hirnkammer ist und mit der Großhirnmasse durch den »Trichter« oder das Infundibulum in Verbindung steht. Der vordere Anteil besteht aus drüsigen Elementen, deren verschiedene Zellformen (acidophile, basophile und chromophobe Zellen) auf verschiedene Stadien eines Sekretionsprozesses bezogen worden sind. Ob das (gelegentlich in diesem Anteile vorgefundene) Kolloid ein Sekretions- oder Degenerationsprodukt ist, ob und auf welchem Wege dasselbe in die Blutbahn befördert wird, ob jene Autoren recht haben, welche noch einen dritten (zwischen die beiden anderen eingeschobenen) kolloidsezernierenden Anteil der Hypophyse als Pars intermedia (Mittellappen) unterscheiden[1]) — das alles sind Fragen, deren Beantwortung wir getrost den Histologen überlassen können.

Biedl hat seinerzeit zusammenfassend seine Meinung dahin geäußert, daß die spezifischen physiologischen Wirkungen, welche durch Hypophysen-Extrakte hervorgerufen werden, dem Sekrete der Pars intermedia zugeschrieben werden müssen. Das Sekretionsprodukt sei eine kolloide Substanz, welche durch die Lymphspalten einerseits in die Hirnsubstanz

---

[1]) Vgl. E. A. Schäfer, Functions of the Pituitary body. Croonian Lecture· Proc. Roy. Soc. 1919, Vol. 3, p. 81. — P. Bailey (Boston), Asher-Spiros Ergebn· 1922, Vol 20, p. 163—175.

andrerseits in den Liquor cerebrospinalis gelangt. Die innere Sekretion des Vorderlappens äußere sich in bezug auf das Wachstum, diejenige des anscheinend lebenswichtigen Mittellappens in bezug auf Stoffwechsel und sexuelle Sphäre.

Neue Untersuchungen von DIXON sowie von TRENDELENBURG sprechen entschieden zugunsten der Annahme, daß der Hypophysenhinterlappen ein Sekret produziert, das durch den Hypophysenstiel in den dritten Hirnventrikel abfließt. Nach Hypophysenentfernung oder Stieldurchtrennung war die wirksame Substanz nicht mehr im Liquor cerebrospinalis nachweisbar[1]).

Exstirpation der Hypophyse

Wenn wir uns über die Lebenswichtigkeit eines Organes ins klare kommen wollen, so werden wir uns zunächst die Frage vorlegen müssen, von welchen Folgen der Ausfall desselben begleitet sei. Die Exstirpation der Hypophyse ist von sehr zahlreichen Experimentatoren ausgeführt worden[2]). Man hat es verstanden, dieses tief im Schädelinneren verborgene, von lebenswichtigen Gebilden dicht umgebene Organ bequem zugänglich zu machen. Entweder man dringt von der Mundhöhle aus durch die Schädelbasis zu demselben vor; oder man wählt den Zugang vom Scheitel her, indem man die Hemisphären auseinanderdrängt und das Corpus callosum durchtrennt, oder man schafft sich den Weg vom Schläfenlappen aus.

Zieht man die Resultante aus den zahlreichen, einander vielfach widersprechenden Exstirpationsversuchen, so wird man wohl vermuten müssen, daß die Ausschaltung des Hinterlappens, ebenso wie das Herausheben des Organes aus dem Türkensattel meist vertragen wird, während die Exstirpation des Vorderlappens nach der Meinung vieler Autoren innerhalb kurzer Zeit unter Erscheinungen der »Cachexia hypophyseopriva« zum Tode führen soll. Gegenteilige Angaben (wie z. B. die neuen Versuche von ASCHNER) sollen nach BIEDL auf methodische Mängel zurückzuführen sein. Ganz klargestellt scheint mir die Frage allerdings nicht zu sein. MORAWSKI l. c. bezweifelt überhaupt die Möglichkeit einer vollständigen Exstirpation des Hypophysengewebes, da sich solches keineswegs auf das in der Sella turcica gelegene Gebilde zu beschränken braucht.

PAULESCO hatte behauptet, daß Tiere die Durchtrennung des Hypophysenstieles nicht zu überleben vermögen. MORAWSKI hat nun unter der Leitung von J. P. KARPLUS festgestellt, daß zum mindesten für den Affen die vollständige Durchtrennung des Hypophysenstieles ein Eingriff ist, der sehr gut vertragen wird, und der sogar symptomenlos verlaufen kann.

BAILEY (l. c.) meint nach Durchsicht der Literatur und auf Grund eigener Versuche, daß in jedem Falle, in welchem eine Verletzung des Gehirns in der unmittelbaren Nachbarschaft des Processus infundibuli (Hypothalamus) erzeugt wurde, die Tiere immer die Symptome zeigten, welche auf die Wegnahme der Hypophyse folgen, auch wenn die Hypophyse ganz intakt geblieben war. Adipositāt und genitale Atrophie, Diabetes insipidus, Glykosurie Kachexie, Krämpfe, Schlafsucht, Störung der Wärmeregulation und Tod.

---

[1]) W. E. DIXON, Journ. of Physiol. 1923, Vol. 57, p. 129. — P. TRENDELENBURG (Pharm. Inst. Freiburg i. B.), Klin. Wochenschr. 1924, S. 777.

[2]) **Literatur über Exstirpation der Hypophyse:** A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 290—295 und spätere Auflagen. — J. MORAWSKI (Wiener physiol. Univers.-Institut), Zeitschr. f. Neurol. u. Psychiatr. 1911, Bd. 7, S. 207. — P. BAILEY, Asher-Spiros Ergebn. 1922, Vol. 20, p. 181—192. — J. P. KARPLUS und A. KREIDL, Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 309; Zeitschr. f. biol. Technik 1911, Bd. 2, S. 14.

Wenn man bei Tieren die Hypophyse entfernt hat, so sinkt bei ihnen (wie CUSHING, sowie HANS HORST MEYER und HASHIMOTO gefunden haben) die Temperatur bis gegen 25° ab Sie verlieren die Fähigkeit zu fiebern; pyrogene Stoffe, wie Tetrahydronaphthylamin, werden unwirksam Vorbehandlung mit Hypophysenextrakten vermag die Fieberunfähigkeit aufzuheben. Das poikilotherme Verhalten ist als Ausdruck einer herabgesetzten Erregbarkeit des Wärmezentrums anzusehen[1]).

Dystrophia adiposogenitalis.

Die Erscheinungen der »Cachexia hypophyseopriva« sind an sich so wenig charakteristisch, daß damit eigentlich an sich wenig anzufangen ist. Weit charakteristischer sind gewisse Erscheinungen, welche in solchen Fällen zur Beobachtung gelangen, wo infolge einer partiellen oder allmählich sich vollziehenden Hypophysenausschaltung Zeit zur Entwicklung chronischer Ausfallserscheinungen gegeben ist: Es handelt sich dabei um eine sehr merkwürdige Kombination von Fettsucht mit einer Hypoplasie des Genitalapparates und mit Wachstumsstörungen, die von ALFRED FRÖHLICH[2]) bei einem Hypophysentumor, sodann auch von verschiedenen Experimentatoren[3]) beobachtet worden ist. So fand BIEDL bei Hunden nach partieller Hypophysenexstirpation neben einer hochgradigen Atrophie des gesamten Genitalapparates eine ganz auffallende Fettanhäufung im Bauchraum. Daran schließt sich eine Beobachtung des Straßburger Chirurgen MADELUNG[4]) über abnorme Fettleibigkeit bei einem neunjährigen Kinde, dem eine Flaubertkugel in die Gegend der Sella turcica eingedrungen war. Der Einwand, diese Erscheinungen seien nicht die Folge einer Ausschaltung der Hypophyse als solcher, sondern einer Läsion benachbarter Hirnpartien, ist natürlich schwer mit voller Sicherheit zu widerlegen, scheint mir jedoch mit Rücksicht auf die Tierversuche nicht sonderlich stichhaltig. Falls die Durchtrennung des Hypophysenstieles bei manchen Tiergattungen wirklich so folgenschwer ist, könnte dies möglicherweise mit der Verletzung von Drüsennerven zusammenhängen[5]). Es ist auch die Meinung vertreten worden, daß die »Dystrophia adiposo-genitalis« nicht mit einer Schädigung des Vorderlappens, sondern mit einer solchen des nervösen Hinterlappens zusammenhänge[6]). Auch hat man die Störung des Fettstoffwechsels als Folge einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels (s. u) hinstellen wollen. Injektionen von Hinterlappenextrakt vermag bei Tieren die Toleranzgrenze für Zucker zu erniedrigen und Glukosurie zu erzeugen. Umgekehrt soll eine Insuffizienz des Hinterlappens mit einer erhöhten Toleranz fur Zucker einhergehen und die erschwerte Zuckerverbrennung zu allgemeiner Adipositât führen[7]).

---

1) H. H. MEYER, Wiener med Wochenschr. 1920, Nr. 40 — M. HASHIMOTO, Arch f. exper Pathol. 1924, Bd. 101, S 218 — Ähnliches ist übrigens von MANSFELD auch bei schilddrüsenlosen Tieren beobachtet worden.

2) A FRÖHLICH, Wiener klin Rundschau 1901, Nr 47 u. 48. Vgl. daselbst sowie bei BORCHHARDT, Ergebn d inneren Med. 1909, Bd 3, S 323—326 die ältere **Literatur.**

3) CUSHING, BIEDL, ASCHNER, l c, CROWE, CUSHING und HOMANS, MATHEWS, BELL, CAMUS und ROUSSY, BAILEY und BREMER, LIVON. SWEET und ALLEN, vgl. die **Literatur** bei BAILEY l. c.

4) O MADELUNG, Arch. f klin. Chir. 1904, Bd. 73, H 4.

5) Vgl J. ERDHEIM (Inst. Weichselbaum), Sitzungsber Wiener Akad Math.-naturw. Kl. 1904, Bd. 113, S. 537. — O. MARBURG, Arb a d. neurol. Inst d. Wiener Univ. 1909, Bd. 17, S. 216.

6) B. FISCHER (Senkenbergsches Inst), Frankfurter Zeitschr f. Pathol. 1910, Bd. 5, S. 351.

7) GOETSCH, CUSHING and JACOBSON, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1911, Bd 22, S. 165.

Manche Autoren wollen auch für die Dystrophia adiposo-genitalis einen Zusammenhang mit der Hypophyse durchaus nicht gelten lassen. So sagt BAILEY (l. c. p. 199). »Ich glaube bestimmt, daß das adiposogenitale Syndrom, wie es experimentell erzeugt wird, von einer Läsion der Kerne des Hypothalamus herrührt und das die Hypophyse nicht an seiner Entstehung beteiligt ist. Aber ich nehme an, daß diese Auffassung nicht endgültig angenommen werden wird, bis jemand die Hypophyse entfernen wird, ohne das Syndrom zu erzeugen und es dann bei demselben Tiere durch Verletzung des Hypothalamus hervorgerufen wird — übrigens eine Aufgabe deren Ausführung sehr schwer sein dürfte.

Dagegen hat CUSHING, der mehr als 100 Exstirpationen an Hunden vorgenommen hat, das Syndrom auf eine Läsion der seiner Ansicht nach lebenswichtigen Pars intermedia bezogen.

Im Zusammenhange damit möchte ich eine klinische Beobachtung[1] nicht unerwähnt lassen, wo bei einer in Anschluß an einen puerperalen Prozeß in Kachexie und Koma zugrunde gegangenen Frau als einzige Todesursache totaler Schwund der Hypophyse beobachtet worden ist.

Akromegalie und Gigantismus.

Wenn wir demnach im ganzen geneigt sind, eine Kombination von Fettsucht und Hypoplasie der Keimdrüsen als Folgeerscheinung einer Minderfunktion der Hypophyse anzusehen, gelangt man neuerdings mehr und mehr dahin, den merkwürdigen Symptomenkomplex der Akromegalie und des Gigantismus mit einer Überfunktion der Hypophyse in Zusammenhang zu bringen, und zwar scheint eine pathologisch vermehrte Aktivität des drüsigen Anteiles, wenn sie in der Jugend eintritt, als ein Prozeß übermäßigen Wachstums in Erscheinung zu treten, wenn sie sich dagegen in späterem Alter einstellt, zur Akromegalie zu führen[2]).

Das von P. MARIE beschriebene Bild der Akromegalie erscheint durch auffällige Wachstumsstörungen gekennzeichnet, die insbesondere das Gesicht und die Extremitäten in charakteristischer Weise verunstalten. Dabei erscheinen Kiefer und Jochbogen vorspringend, die Nasenflügel, Augenlider und Augenbrauen, das ganze Gesicht, sowie die Hände und Füße plump vergrößert[3]). Dazu können sich Störungen der Sexualtätigkeit sowie Allgemeinerscheinungen eines Hirntumors gesellen.

Die Störungen des Stoffwechsels bei Akromegalie sind im ganzen wenig charakteristisch. Am auffallendsten ist der Umstand, daß etwa 40% aller Akromegaliefälle mit Diabetes vergesellschaftet sind, und daß es andererseits nach BORCHHARDT[4]) durch Injektion von Hypophysensaft bei Kaninchen (nicht aber bei Hunden) regelmäßig gelingt, eine Glukosurie hervorzurufen, die etwa einen Tag andauert. Der naheliegende Einwand, der bei Akromegalie so häufig auftretende Hypophysentumor drücke auf ein »Zuckerzentrum« im Gehirn und versetze dasselbe in einen Zustand dauernder Reizung, wird hinfällig, wenn man sich vergegenwärtigt, daß bei anderen Hypophysentumoren, die nicht mit Akromegalie einhergehen, der Diabetes nicht vorkommt.

---

1) SIMMONS (Hamburg).

2) **Literatur:** M. STERNBERG, Die Akromegalie. Nothnagels Handb. 1897. — L. BORCHHARDT, Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. Ergebn. d. inneren Med. 1909, Bd. 3, S. 288. — R. HIRSCH, Handb. d. Biochemie 1910, Bd. 3, I, S. 340—343. — E. MÜNZER (Sammelreferat), Berliner klin. Wochenschr. 1910, Bd. 47, S. 342, 392. — CUSHING, l. c. — E. A. SCHÄFER, l. c. A. BIEDL, Innere Sekretion 1910, S. 303—315 und spätere Auflagen. A. MAGNUS-LEVY, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, 2. Aufl., S. 350—352.

3) Vgl. die Abbildungen in ABDERHALDENS Lehrb. der Physiologie 1925, I. Teil, S. 234—242.

4) L. BORCHHARDT, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66, S. 332 und Deutsche med. Wochenschr. 1908, Bd. 34, S. 946.

Als Fazit ausgedehnter Diskussionen über die Frage der pathologischen Veränderungen der Hypophyse bei Akromegalie scheint sich eine Bestätigung des von M. STERNBERG energisch verfochtenen Satzes zu ergeben, daß bei dieser Erkrankung die Hypophyse (und zwar hauptsächlich der vordere Teil derselben) konstant der Sitz krankhafter Veränderungen ist. Es soll bisher tatsächlich kein Fall von Akromegalie zur Sektion gelangt sein, bei dem nicht wenigstens bei genauer histologischer Untersuchung Veränderungen der Hypophyse festgestellt worden wären, und zwar deutet das vorliegende anatomische Material auf eine Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Drüse hin. In vielen Fällen von Akromegalie sowie von Riesenwuchs (Gigantismus) findet man eine drüsige Hyperplasie (Adenom) der Hypophyse. Jn anderen Fällen freilich findet man das Organ völlig zerstört. Die Anhänger der Hypersekretionstheorie nehmen für solche Fälle an, daß es sich zunächst um eine Hyperplasie und Hypersekretion gehandelt haben konnte, welche erst später einer malignen Entartung der Drüse Platz gemacht habe. Interessant ist, daß man bei Riesenexemplaren von Froschlarven eine primäre Hypertrophie der Hypophyse gefunden zu haben meint[1])

Die letzten Zweifel hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Akromegalie und Hypophysenerkrankung (und solche werden immer wieder von neuem geäußert) müssen meines Erachtens durch die schlagenden Erfolge der operativen Behandlung der ersteren beseitigt werden Auf dem Chirurgenkongresse des Jahres 1908 hat JULIUS HOCHENEGG über die Entfernung des Hypophysentumors bei einer Akromegalen berichtet. Bereits zehn Tage nach der Operation waren nicht nur die Hirndrucksymptome gebessert, sondern auch die akromegalen Erscheinungen im Rückgange. Die Zähne rückten aneinander, die Hände wurden kleiner und als der Patientin bei ihrer Entlassung ihre Schuhe zurückgestellt wurden, waren sie ihr so groß geworden, daß sie sich weigerte, dieselben als die ihrigen anzuerkennen und schließlich drei Paar Strümpfe übereinander anziehen mußte[2])

Einfluß von Hypophysenpräparaten auf das Knochenwachstum.

Weniger eindeutig sind die Versuche ausgefallen, eine Wachtumsteigerung durch Beibringung von Hypophysenpräparaten, bzw. durch Implantation von Hypophysengewebe zu erzielen.

Nach Implantation von Hypophysen bei Ratten wurde ein gesteigertes Wachstum der Tiere beobachtet[3]). Bei Mäusen hat man nach Zugabe von Hypophysen-Vorderlappen zum Futter erst Hemmung, dann aber Beschleunigung des Wachstums bemerkt derart, daß gedrungen gebaute Tiere zum Vorscheine kamen[4]). Während ein Autor bei monatelanger parenteraler Behandlung mit Hypophysenauszügen bei jungen Meerschweinchen keinen Einfluß auf das Wachstum bemerkt hat[5]), sah ein anderer[6]) bei solchen, sowie bei jungen Kaninchen, Hunden und Hammeln eine Hemmung des Längenwachstums bei verstärkter knochenbildender Funktion des Periosts, die Knochenverdickungen veranlaßt hat. (Umgekehrt hatte man bei jungen Hunden nach Hypophysenexstirpation mangelhafte Verkalkung und Knochenbrüchigkeit beobachtet)[7]). Schließlich, was besonders interessant ist, durch Fütterung einer Salamanderart mit Hypophysen-Vorderlappen vom Kalbe ist es gelungen,

---

[1]) HAHN (Zoolog Inst. München).

[2]) Mehrere Fälle ähnlicher Art sind an den Wiener Kliniken von ANTON v EISELSBERG, sowie von ALFRED EXNER operiert worden.

[3]) A. EXNER, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 387.

[4]) N. BRAILSFORD ROBERTSON, Journ. of biol. Chem 1916, Vol. 24 Gleichen Effekt soll »Tethelin«, d. h. eine aus alkoholischen Hypophysenextrakten erhaltene Ätherfällung haben.

[5]) R. KLINGER, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 177.

[6]) U. CERLETTI, Rend. Accad. Lincei, Vol. 17, p. 555; Arch. ital. de Biol. 1907, Vol. 47, p. 122.

[7]) ASCOLI und LEGNANI u. a.

Riesenexemplare zu erzeugen[1]. Damit erscheint mir die Beweiskette für die Vorderlappenfunktion tatsächlich geschlossen.

Im Anschlusse daran möchte ich erwähnen, daß ARTHUR SCHIFF[2] aus einer vermehrten Phosphorausscheidung nach Verfütterung von Hypophysensubstanz (bei geringer Beeinflussung der Stickstoffausscheidung) auf eine spezifische Einwirkung derselben auf den Stoffwechsel der Knochensubstanz geschlossen hat. Auch ist es im Zusammenhange damit sehr beachtenswert, daß BAB[3]) auf der Klinik WERTHEIM in Wien bei einigen Fällen von Osteomalacie durch Hypophysinbehandlung namhafte Besserung erzielt hat. Es ist daher durchaus berechtigt, wenn BIEDL[4]) Versuche mit der gleichen Behandlung bei Rhachitis sowie zur Konsolidierung des Callus bei Frakturen vorschlägt.

Beziehungen der Hypophyse zur Schilddrüse und den Keimdrüsen

Es ist wohl schwerlich auf irgendeinem Gebiete der Physiologie so viel durch voreilige Behauptungen gesündigt worden, wie auf demjenigen der Korrelation von Organen mit innerer Sekretion. Man kann getrost behaupten, daß es keine der theoretisch möglichen Kombinationen zweier Organfunktionen gibt, welche nicht (sei es im Sinne einer gegenseitigen »Förderung« oder »Hemmung« der Organe untereinander) zur Basis einer mit experimentellen Daten gestützten und mit großer Gelehrsamkeit verfochtenen Theorie gemacht worden wäre. Man kann es daher niemandem ernstlich verdenken, wenn er von dergleichen »Korrelationen« schließlich überhaupt nichts mehr zu hören wünscht. Daß man aber auch in letzterer Hinsicht zu weit gehen kann, beweisen einige in bezug auf die Hypophyse vorliegende Tatsachen, denen gegenüber auch ein ernster Naturforscher seine Augen nicht wird verschließen dürfen. An einer Korrelation zwischen Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüsen scheint nämlich, wenn ich die Dinge richtig übersehe, wirklich »etwas daran zu sein«.

Was zunächst die Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse[5]) betrifft, ist die Angabe von ROGOWITSCH, derzufolge Schilddrüsenausschaltung eine Vergrößerung der Hypophyse zur Folge habe, von zahlreichen Untersuchern bestätigt worden. Auch beim Myxödem und Kretinismus, welche Zustände ja zweifellos mit einer Minderfunktion der Schilddrüse zusammenhängen, ist der Befund einer Hypophysenvergrößerung häufig, wenn auch keineswegs immer erhoben worden. Andrerseits hat man nach Hypophysektomie bei Tieren und Menschen eine auffällige Vergrößerung der Schilddrüse bemerkt. Es läge daher nahe, an eine ergänzende Tätigkeit beider Organe zu denken. Die Hypophyse jedoch in bezug auf ihren epithelialen Anteil als einen »versprengten Schilddrüsenkörper« hinstellen zu wollen, hat man aber meines Erachtens keine Veranlassung.

Weitere Beobachtungen betreffen die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. Es scheint, daß sowohl die angebliche Minderfunktion der Hypophyse, welche zur Fettsucht führt, als auch die Überfunktion, welche Akromegalie zur Folge hat, meist mit Störungen im Bereiche der sexualen Sphäre einhergeht. Andrerseits ist durch Beobachtungen an Ochsen, Ratten und Kapaunen sowie durch diejenigen von TANDLER und GROSS am Menschen sichergestellt worden, daß die Kastration eine Hypertrophie der Hypophyse zur Folge hat. Die letztgenannten Forscher konnten diese sogar bei lebenden Kastraten an einer Vergrößerung der Sella turcica radioskopisch erkennen. Auffallenderweise bewirkt auch die Schwangerschaft eine Vergrößerung der Hypophyse[6]).

[1]) E. UHLENHUTH, Journ. gén. Physiol. 1920, Vol. 3.

[2]) A. Schiff, Zeitschr. f. klin. Med. Suppl. 1897, Bd. 32; vgl. auch V. H. THOMPSON and H. M. JOHNSTON, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33, S. 189.

[3]) H. BAB, Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 997.

[4]) A. BIEDL, ebenda 1911, S. 998.

[5]) **Literatur:** Vgl. L. BORCHHARDT, Ergebn. d. inneren Med. 1908, Bd. 3, S. 306, vgl. auch Beobachtungen von CASELLI, HOCHENEGG, A. EXNER, LIVON und PEYRON, ASCOLI, BIEDL, GLEY, STEIGER u. a.

[6]) FICHERA, Arch. italien. de Biol. 1905, Bd. 43, S. 405. ZACHERL, J. TANDLER und F. GROSZ, Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 277 und Arch. f. Entwicklungsmechanik 1909—1910.

Nach Verfütterung von Hypophysen an junge Ratten ist ein Wachstum der Keimdrüsen bei beiden Geschlechtern bemerkt worden[1].

Höchst lehrreich ist die Beobachtung einer Frau, die bei jeder Schwangerschaft typische Erscheinungen von Akromegalie zeigte. Leichte Verdickungen der Nase, Vorrücken des Unterkiefers, Verdickungen der Finger und Zehen. Nach der Entbindung schwanden die Symptome wieder. — Ein vermehrtes Wachstum von Frauen während der Schwangerschaft ist von Frauenärzten mehrfach festgestellt worden.

Handelt es sich hier um eine Hypersekretion der Hypophyse? Das sind nun bedeutsame und geheimnisvolle Dinge, deren klare Durchdringung freilich leider noch in weiter Ferne liegt.

Wirkung des Hypophysins auf den Kreislauf.

Die Aufklärung der Funktion dieses rätselhaften Organes schien in greifbare Nähe gerückt, als OLIVER und SCHÄFER, die Entdecker der blutdrucksteigernden Wirkung des Nebennierenextraktes, die Wahrnehmung machten, daß auch Hypophysenextrakte den Blutdruck mächtig beeinflussen. Dabei ist aber zu bemerken, daß diese Wirkung nicht etwa dem Extrakte des anscheinend lebenswichtigen drüsigen Vorderlappens, vielmehr dem nervösen Hinterlappen eigentümlich ist. Die Wirkung des Extraktes, der bereits auf fabriksmäßigem Wege dargestellt und unter dem Namen »Hypophysin« oder Pituitrin und anderen Bezeichnungen in den Handel gebracht wird, besteht in erster Linie in einer durch Zusammenziehung peripherer Gefäße bedingten Blutdrucksteigerung von geringerer Intensität, jedoch von weit längerer Dauer, als es die durch Suprarenin bedingte ist.

Auf die Blutgefäße des Frosches (mit Ausnahme der Nierengefäße) wirken (nach Untersuchungen von A. FRÖHLICH und E. P. PICK) Hypophysenpräparate dem Adrenalin gegenüber antagonistisch. Diese Wirkung kann eine so beträchtliche sein, daß sie die Adrenalinwirkung aufhebt.

Das Hypophysin bewirkt ferner eine Verstärkung der Systole und eine Verlangsamung der Herzschläge, welche anscheinend teilweise auf eine zentrale Erregung herzhemmender Nerven (s. o.) bezogen werden darf, jedoch auch nach Vagusdurchschneidung, nach Vaguslähmung durch Atropin, sowie am isolierten Frosch- und Säugetierherzen in Erscheinung tritt[2].

Die Vorstellung (s. o.), daß die Hypophyse ein Sekret produziert, welches durch den Hypophysenstiel in den dritten Hirnventrikel abfließt, hat A. LEIMDÖRFER[3]) kürzlich veranlaßt, zu prüfen, ob es denn möglich sei, die blutdrucksteigende Wirkung der Hypophysenextrakte bei zentraler, etwa intralumbaler Verabreichung zu erzielen. Diese im Wiener pharmakologischen Institute ausgeführten Untersuchungen haben nun tatsächlich ergeben, daß bei intralumbaler Injektion Hypophysenextrakte eine wesentlich stärkere Blutdrucksteigerung auslösen, als bei intravenöser Verabreichung. Wurde durch Unterbindung des Rückenmarks im Bereiche der Halswirbelsäule der Zustrom der intralumbal injizierten Substanz zur

---

1) GOETSCH und CUSHNIG (Harvard med. School).

2) OLIVER und SCHÄFER, Journ. of Physiol 1895, Vol. 18, p. 277. — HOWELL, Journ. of exper. Med. 1898, Vol 3, p. 2. — CYON. Pflügers Arch. 1898, Bd 71. S 431, 1898, Bd. 72, S 635; 1898 Bd. 73, S. 42, 339, 483, 1900, Bd 81, S. 267, 1901, Bd. 87, S. 565. — SCHÄFER und VINCENT Journ. of Physiol. 1899, Vol 24, p XIX; 1899, Vol. 25, p. 87. — CLAGHORN, Amer Journ. of Physiol 1899, Vol. 2. — HERRING, Journ. of Physiol 1904, Vol. 31, p. 429. — SALVIOLI und CARRARO, Arch ital. de Biol. 1908, Vol. 49, I. — DE BONIS und SUSANNA, Zentralbl. f. Physiol. 1909, Bd. 23, S. 169.

3) A. LEIMDÖRFER (Labor. v. Ernst P. Pick, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1926, Nr. 2.

Medulla oblongata gesperrt, so blieb die Blutdrucksteigerung aus. Im Gegensatze zum Adrenalin verursachen sonach wirksame Hypophysenbestandteile die Blutdruckerhöhung offenbar von dem in dem verlängerten Marke gelegenen Vasomotorenzentrum aus

Wirkung des Hypophysins auf die Muskulatur der Blase, des Darmes, des Uterus und der Bronchien

Die weitere Analyse der Hypophysinwirkung an muskularen Organen ergab, daß dieselbe sowohl das sympathische als auch das autonome System betreffen kann. So beobachteten LOTHAR v FRANKL-HOCHWART und ALFRED FRÖHLICH[1]) nach intravenöser Injektion kleiner Hypophysinmengen eine Steigerung der Erregbarkeit der dem autonomen System angehörigen Blasennerven (Nervi pelvici), während die Erregbarkeit der sympathischen Blasennerven (Nervi hypogastrici) nicht geändert erschien. Wird z. B. ein virgineller lebenswarmer Meerschweinchenuterus in Ringerlösung aufgehängt, so führt er bei Körpertemperatur regelmäßige schwache Kontraktionen aus. Beim graviden oder laktierenden Kaninchen gerät der Uterus durch Hypophysin in mächtige, mitunter langanhaltende Kontraktionen, während die Uterusnerven wesentlich erregbarer erscheinen. (Beim Suprarenin, welches ein noch mächtigeres Erregungsmittel für den Uterus ist, wird eine derartige Erregbarkeitssteigerung nicht beobachtet) G BAYER und PETER[2]) wiederum bemerkten bei Einwirkung des Hypophysins auf den uberlebenden Kaninchendarm stets den Eintritt einer sich durch Hemmung kundgebenden Sympathikusreizung, deren Effekt aber meist durch eine erregende Wirkung auf die autonomen Apparate (Auerbachschen Plexus und postganglionäre Fasern) verschleiert wurde Das Hypophysin wirkt auf die Pupille des enukleierten Froschauges. DALE[3]) schreibt dem Hypophysin eine von der Innervation unabhängige direkte Reizwirkung auf die glatte Muskulatur zu

Bei Meerschweinchen und Kaninchen kann intravenöse Injektion von Hypophysenpräparaten Bronchialkrampf mit nachfolgender Lungenblähung erzeugen. Nach A. FROHLICH und E P PICK handelt es sich um eine Erregung der Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur; (sie kann durch Atropin, nicht aber durch Durchschneidung des Vagusstammes verhütet werden). Die gunstige Wirkung derartiger Präparate bei Asthma ist also nicht ohne weiteres verständlich. Sie wird etwa so gedeutet, daß bei kleinen Dosen die Kontraktion der Lungenkapillaren überwiegt[4]).

Diuresenhemmende Wirkung des Hypophysins.

Die Angaben über die Beeinflussung der Nierensekretion durch Hypophysenextrakte lauten recht widersprechend Als das typische und primäre muß die Diuresenhemmung gelten, welche aber unter gewissen physiologischen Bedingungen auch in das Gegenteil umschlagen und einer nachfolgenden Harnflut Platz machen kann[5])

Nach Untersuchungen von ERNST P. PICK und MOLITOR an Blasenfistelhunden hemmt 0,0001 g Pituitrin pro Kilo, subkutan oder intravenös gegeben, ausnahmlos stundenlang die durch Wasserzufuhr bedingte Diurese. Ein Durchbruch dieser Diuresenhemmung gelingt durch Zufuhr von Kochsalz, Traubenzucker oder Harnstoff,

---

[1]) L v. FRANKL-HOCHWART und A. FROHLICH (Pharmakol. Inst Wien), Arch. f. exper. Pathol. 1910, Bd. 63, S 347.

[2]) G. BAYER und L. PETER (Inst. f. exper. Pathol. Innsbruck), Arch. f. exper. Pathol. 1911, Bd. 64, S. 204

[3]) H H. DALE, Biochemical Journ. 1909, Vol. 4, p. 427.

[4]) HALLION; vgl. K. FROMHERTZ, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1127.

[5]) Vgl. Arbeiten von MAGNUS und SCHAFER, J. PAL, v. d. VELDEN, KONSCHEGG und SCHUSTER, ASHER und BACKMANN (Zeitschr. f. Biol. 1919, Bd. 67). — KING and STOLAND (Chicago), Journ. of Physiol 1913, Vol. 32. — CRAIG (Edinburgh), Quart. Journ. exper. Med. 1925, Vol. 15. — KLISSIURUS, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160 u. a.

nicht aber durch Schilddrüsenpräparate Die diuresenhemmende Wirkung scheint von allen bisher bekannten Eigenschaften der Hypophysenpräparate die am meisten ausgeprägte zu sein und überdauert die pressorische Wirkung Diese Hemmung ist auch viel kräftiger und andauernder als etwa die durch Histamin und Cholin ausgelöste Ihre Wirkung liegt zum mindesten teilweise extrarenal, es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß die Hypophyse mit einem mächtigen regulatorischen Einflusse den Wasserhaushalt des Organismus geradezu beherrscht, insbesondere wohl den Quellungszustand der Gewebe. Sehr bedeutsam scheint mir ferner die Tatsache, daß mit Mengen von Hypophysenhinterlappenextrakten, welche intravenös keine oder nur sehr schwache Diuresenhemmung auslösen, wenn sie intralumbal eingeführt werden, eine viele Stunden andauernde Hemmung der Wasserdiurese erzeugt werden kann[1].

Auch beim Menschen bewirken wie FALTA und seine Mitarbeiter gezeigt haben, subkutane Injektionen von Hypophysenpräparaten in der Regel eine mehrstündige Wassersperre der Niere, (an die sich später eine starke Harnflut anschließen kann, wobei eine chloridreiche Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut übertritt[2])

Aus Versuchen des Straubschen Laboratoriums[3]) geht hervor, daß Pituitrin 1 . 10000 die Gefäße der Froschniere zur Kontraktion bringt, daß es also (etwa ähnlich wie das Novasurol) neben seiner extrarenalen auch eine renale Wirkung besitzt.

Was aber allen derartigen Beobachtungen ein besonderes Interesse verleiht, ist die mächtige Hemmung des Diabetes insipidus durch Hypophysenpräparate.

Diabetes insipidus.

Bei dieser merkwürdigen Anomalie hat die im übrigen intakte Niere ihre Fähigkeit, den Harn zu konzentrieren, gänzlich eingebüßt.

Der ausgeschiedene Harn, dessen Volumen bis 15 Liter betragen kann, ist sehr salzarm Werden 10 Gramm Kochsalz einem derartigen Patienten verabreicht, so braucht es mehrere Tage, bis das Salz wieder ausgeschieden ist So harmlos diese Anomalie auch scheinen mag, so wenig ist sie es in Wirklichkeit. Der quälende Durst, vor allem aber der durch den steten Harndrang gestörte Schlaf, bringen die Patienten sehr herunter. Zweifellos kann eine derartige Anomalie auch durch Prozesse an der Hirnbasis, die nicht direkt die Hypophyse betreffen, bedingt sein Es ist bei zahlreichen Hunden gelungen, durch Läsionen an der Hirnbasis einen vorübergehenden, zuweilen auch einen dauernden Diabetes insipidus hervorzurufen[4]). Man hat von einem Diuresestich gesprochen Man pflegt derartige Befunde vielfach so zu deuten, daß Diabetes insipidus und Hypophyse nichts miteinander zu tun hatten wie ich glaube, sehr mit Unrecht! Wenn es richtig ist — und dies scheint wirklich der Fall zu sein —, daß das Hinterlappensekret durch den Hypophysenstiel in den Ventrikelinhalt hinein gelangt, so ist es doch nicht gar so schwer zu begreifen, daß Läsionen an der Hirnbasis, die etwa den freien Zufluß des Sekretes hindern, genau denselben Effekt haben müssen, wie Läsionen der Hypophyse als solcher, und dies ist zweifellos der Fall Seitdem SCHAFER gezeigt hat, daß bei Tieren eine mechanische oder thermische Insultierung der Hypophyse eine langdauernde Polyurie erzeugen kann, weiß man, daß auch isolierte Zerstörung des Hinterlappens Polyurie erzeugt Man hat z. B bei einem Falle von Diabetes insipidus eine kleine Krebsmetastase im Hypophysenhinterlappen gefunden[5]). So hat ein einziger Autor[6]) 32 gut beobachtete Fälle beigestellt, wo es sich bei Diabetes insipidus nicht etwa um Tumoren handelte, die auf die Umgebung drücken konnten, sondern um Sklerosen, Atrophien, Hämorrhagien u dgl. der Hypophyse selbst.

---

[1]) H. MOLITOR und ERNST P. PICK, Arch. f. exper. Pathol. 1924, Bd. 101, S 170 und 198; Wiener klin. Wochenschr. 1925, S 1392. — TSCHEINIKOFF (Baku), Pflügers Arch. 1926, Bd 212, S. 181.

[2]) G. MODRAKOWSKI und C HALTER, Zeitschr. f. exper. Ther 1919, Bd. 20

[3]) J. NOGUCHI (Pharm. Jnst. München), Arch. f. exper. Pathol. 1926, Bd. 112, S. 343.

[4]) P. BAILEY and F BREMER, Arch of intern. Med. 1921, Vol. 28; vgl. JUNGMANN, KREIDL und KARPLUS, FRANK u. a.

[5]) SIMMONS (Hamburg).

[6]) G. MARÑON, Endocrinology 1921, Vol. 5.

Was aber meines Erachtens alle Zweifel an der Richtigkeit der Hypophysentheorie des Diabetes insipidus beseitigen muß, sind die ans Wunderbare grenzenden Heilerfolge, die bei dieser Affektion durch Injektionen von Hypophysenpräparaten erzielt worden sind[1]. So sah z. B. ARTHUR SCHIFF[2]) bei einem Falle, der täglich etwa 14 Liter Harn auszuscheiden pflegte, die Harnmenge nach Injektion von 1 ccm »Pituitrin« auf 2½ Liter heruntergehen; es dauerte 6 Tage, bis wieder die Höhe von 11 Litern erreicht wurde. Besonders mächtig war die Einwirkung nach Zulage von 10 g Kochsalz zur Kost. Die normale Niere bewirkt die Ausscheidung innerhalb eines Tages ohne jede Steigerung der Diurese durch bloße Zunahme der Harnkonzentration. Die Insipidusniere dagegen hat die Fähigkeit einer derartigen Konzentrationsarbeit verloren. Es kommt zu einer starken Steigerung der schon bestehenden Polyurie, diese bleibt aber unter Einwirkung von Pituitrin aus.

Beziehung der Hypophyse zum Stoffwechsel

Über sonstige Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Hypophyse ist wenig Sicheres bekannt. Die Häufigkeit der Kombination von Akromegalie mit Diabetes ist schon erwähnt worden. Bei einem Falle von Hypophysentumor ist einmal neben schwerstem Diabetes (mit 10% Zucker im Harne und eine Zuckerausscheidung von ½ Kilo im Tage) sonderbarerweise ein Wechsel der Haarfarbe von blond in schwarz beobachtet worden[3]. Nach Pituitrininjektionen wurde eine starke Fettabnahme im Blute[4], sowie eine schnell vorübergehende fettige Infiltration der Leber bemerkt[5], ein Glykogenschwund jedoch vermißt[6]. Angeblich soll die intrahepatale Fettverbrennung gesteigert sein. Vorderlappenextrakt scheint den Gaswechsel merklich herabzusetzen, Hinterlappen- bzw. Mittellappenextrakt dagegen den Gaswechsel, sowie den Hungereiweißstoffwechsel eher zu steigern[7].

Bei mehreren Fällen von Akromegalie (anscheinend Hyperfunktion der Hypophyse) hat P. LIEBESNY eine Steigerung des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung gesehen[8]. — Von der Dystrophia adiposogenitalis war schon früher die Rede. — Neuerdings spricht ZONDEK von einer hypophysären Salz-Wasser-Fettsucht (mit Oligurie und dem Unvermögen, eine einmalige Salzzulage prompt auszuscheiden[9]). Ich meine, es wäre vorläufig vergebliche Mühe, diesem Wirrsal von Beobachtung eine logische Deutung geben zu wollen. Wir sind eben noch lange nicht so weit!

Chemie der wirksamen Hypophysensubstanzen.

Es wird nun allmählich Zeit, daß ich auf die Chemie des Hormons oder der Hormone der Hypophyse[10]) zu sprechen komme. Ein herzlich unerquickliches Thema. Jede einzelne Fabrik, die auf diesem Gebiete gearbeitet hat, hat nach einem grundverschiedenen Prinzipe ihr Heil versucht. So wird das »Hypophysin« (Höchst) in der Weise gewonnen, daß enteiweißte Hinterlappenextrakte mit Phosphorwolframsäure gefällt werden. Nach Zerlegung der Fällung mit Baryt wurden vier verschiedene

---

[1] H. BAB, Münchener Med. Wochenschr. 1926, S. 1685, 1758.
[2] A. SCHIFF, Wiener med. Wochenschr. 1923.
[3] O. AUSCH, Med. Klinik 1918, Nr. 6.
[4] W. RAAB (Prag), Zeitschr. f. exper. Med. 1926, Bd. 49, S. 179.
[5] R. COOPE and E. N. CHAMBERLAIN, Journ. of Physiol. 1925, Vol. 60, p. 77, 92.
[6] F. FUKUJ, Pflügers Arch. 1925, Bd. 210, S. 428.
[7] W. FALTA mit S. BERNSTEIN, Zeitschr. f. exper. Ther. 1914, Bd. 15, S. 86. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1918, Bd. 125, S. 283 u. a. — Vgl. auch J. MALCOLM, Journ. of Physiol. 1904, Vol. 30, p. 270. — A. ZLOCZOWER, Zeitschr. f. exper. Med. 1923, Bd. 37, S. 68.
[8] P. LIEBESNY (Wien, Labor. von A. Durig), Physiol. Papers dedicated to A. Krogh, Copenhagen 1926.
[9] H. ZONDEK (Klinik His, Berlin), Deutsche med. Wochenschr. 1926, S. 1267.
[10] Näheres s. O. FÜRTH, Chemie der Hormonorgane und ihrer Hormone. Handb. d. Physiol. von BETHE-EMBDEN, J. VIII.

kristallisierte »wirksame Substanzen« erhalten Die Basen scheinen höchst labil, die schwefelsauren Salze aber relativ haltbar zu sein[1]). Nun scheint es sich aber bei dergleichen Fällungen meist um Adsorptionsreaktionen von Rohprodukten zu handeln. Aus reinen Präparaten wird die wirksame Substanz gar nicht mehr durch Phosphorwolframsäure oder Sublimat gefällt[2]).

Das »Pituglandol« (von Hofmann-Laroche, Grenzach) wiederum wird so gewonnen, daß die Drüsen mit Natriumkarbonat verrieben und erst mit Chloroform, sodann mit Alkohol extrahiert werden. Dabei sollen die auf den Darm wirksamen Basen vom Chloroform, die auf den Blutdruck wirksamen vom Alkohol aufgenommen und daraus mit Äther gefällt werden[3])

Das »Pituitrin« (von Parke, Davis & Co., Detroit) wird in der Weise gewonnen, daß Hinterlappen mit heißem, angesäuertem Wasser extrahiert und die Losungen durch Sättigung mit Kochsalz ausgesalzen werden[4])

Nach Extraktion mit heißem Wasser und Enteiweißung mit kolloidalem Eisenhydroxyd soll eine uteruswirksame Substanz viel leichter in Butylalkohol übergehen, als eine blutdrucksteigernde. (Die Melanophorenwirkung scheint der blutdrucksteigernden Wirkung parallel zu gehen[5]))

Nach Dudley lassen sich die wirksamen Substanzen mit Butylalkohol, sowie auch mit absolutem Alkohol extrahieren und daraus mit Äther fällen[6]).

Am weitesten scheinen die Versuche von J. J. Abel gediehen zu sein, der ursprunglich irrtumlicherweise gemeint hatte, die wirksame Substanz mit dem Histamin identifizieren zu sollen. Durch kombinierte Fallungen mit Sublimat, Phosphorwolframsäure, Tannin, Pikrolonsäure und Überführung in ein Tartrat wurde schließlich eine (gegen Säure und Alkali sehr empfindliche) hochwirksame Substanz erhalten. Dieselbe erwies sich dem virginellen Meerschweinchenuterus gegenüber etwa 1000fach wirksamer als das Histamin; $^1/_{100}$ mg davon steigerte bereits den Blutdruck bei Katzen und $^5/_{100}$ mg wirkten bei Kaninchen diuretisch. Das macht doch sehr den Eindruck, als ob es sich um ein und dieselbe wirksame Substanz handeln würde Wahrscheinlich wird man es auch hier, wie so oft in unserer Wissenschaft, erleben, daß die Erscheinungen sich lange nicht so kompliziert erweisen wie die Gelehrtenköpfe[7]).

Wertprüfung von Hypophysenpräparaten.

Dem Gesagten zufolge ist an eine chemische Standardisierung des Hypophysenhormons derzeit noch gar nicht zu denken und wir mussen zufrieden sein, wenn wir eine physiologische Wertbemessung einigermaßen fertigbringen.

Für die Wertbestimmung von Hypophysispräparaten[8]) kommen zur Zeit vier Methoden in Betracht: Die Methode des überlebenden Uterus, die Blutdruckmethode, die Melanophorenmethode und die Blasenfistelmethode.

---

1) H. Fühner, Zeitschr. f. exper Therapie 1913, Bd 1, S. 337. Biochem. Zeitschr 1916, Bd 76, S 232 Therap. Monatsh 1920, Bd 34, S. 437.

2) Vgl. K Fromhertz, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1127.

3) Chem. Centralbl. 1915, I, S. 465 und 1390.

4) Chem. Centralbl. 1921, V, S. 82.

5) W. Schlapp (Edinburgh), Quart. Journ. exper. Phys. 1925, Vol. 15, p 327.

6) H W. Dudley, Journ. of Pharm. 1923, Vol. 21, p. 103. — Eine angeblich wachstumsfördernde Vorderlappensubstanz, das »Tethelin« ist in Alkohol und Chloroform löslich (Robertson, Journ. of biol. Chem. 1916, Vol. 24).

7) J. J. Abel, Rouiller and Geiling, Journ of Pharm. 1923, Vol. 22, p. 289 und 317. John Hopkins Hosp. Bulletin, Vol. 35, p. 305.

8) **Literatur:** W. Storm van Leeuwen, Physiologische Wertbestimmung von Hypophysispräparaten. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1923, IV, Teil 7, S. 1032—1041. — Vgl. auch Pénau et Simmonet, Bull. Soc. Chimie Biol. 1926, Vol. 8, p. 125.

Seitdem DALE (1906) die starke Wirkung der Hypophysisextrakte auf den Uterus nachgewiesen hat, steht die Methode der Wertprüfung am virginellen, unter Sauerstoffzufuhr überlebenden Meerschweinchenuterus (DALE und LAIDLOW) im Vordergrunde. Sie müssen sich die Sache ja nicht allzu einfach vorstellen. In Wirklichkeit ist die Methode recht heiklig. Als Standard hat man früher vielfach Histaminlösungen benutzt. Doch empfiehlt PAUL TRENDELENBURG, der auf diesem Gebiete viele wertvolle Erfahrungen erworben hat, jetzt eher ein Standard-Trockenpulver aus Hypophysen[1]. Der Vergleich mit selbstbereiteten Extrakten ergab die Minderwertigkeit der meisten Präparate des Handels, von denen viele kaum 1/50 der zu erwartenden Wertigkeit besaßen. Die Anpreisung, das Präparat entspreche so und so viel Gramm Hypophyse, ist ohne pharmakologische Standardisierung ganz wertlos[2].

Es liegt ja wohl auf der Hand, daß man von einer derartigen Methode nicht jene Präzision erwarten kann, wie von einer chemischen Titration. Es kann auch passieren, daß kleine Dosen eines Präparates die Uterusbewegungen steigern, ein wenig größere aber sie hemmen. Man kann verschiedene Präparate nur an ein und demselben Uterus vergleichen — und auch das ist nicht ganz einwandfrei; denn eine vollständige Reversibilität des Vorganges erscheint zweifelhaft[3]. KOCHMANN[4] allerdings, der an einem Meerschweinchenuterus arbeitete, welcher in kalkarmer Ringerlösung unter Zusatz von Magnesiumchlorid stillgestellt worden war meint, er könne fünf Präparate hintereinander an ein und demselben Uterus standardisieren. Schon geringe Mengen von Verunreinigungen können hochgradige Störungen bewirken.

Über die Blutdruckmethode ist eigentlich nicht viel zu sagen. DALE hält sie für weniger genau, als die Uterusmethode. — Interessant ist dagegen das neue Melanophorenverfahren. Wird eine Rana temporaria mit Ringerlösung durchspült, so erscheint die Haut infolge Kontraktion der Pigmentzellen hell. Nach Durchströmung mit Hypophysisextrakt-haltiger Flüssigkeit wird sie infolge einer Dehnung der Melanophoren ganz dunkel. Es genügt übrigens, einem Frosche etwas Hypophysensubstanz in den Lymphsack einzubringen, um seine Haut innerhalb einer halben Stunde nachdunkeln zu sehen. Die Melanophorenwirkung soll spezifischer sein als die Uteruswirkung, insoferne z. B. Histamin, Ergotoxin und Tyramin einen Effekt vermissen lassen. Auch die Melanophoren des Fisches Fundulus sind als Testobjekt empfohlen worden[5].

Was schließlich die Blasenfistelmethode betrifft, gehen E. P. PICK und H. MOLITOR so vor, daß sie einem Hunde mit Blasendauerfistel einen Viertelliter Wasser mit der Schlundsonde verabreichen und die Hemmungswirkung beobachten, welche Hypophysenpräparate in bezug auf die Diurese entfalten. Dieselbe ist regelmäßiger als die Uteruswirkung[6].

Therapeutische Anwendung der Hypophysenpräparate.

Was nun die therapeutische Anwendung der Hypophysenpräparate[7] betrifft, steht der vielseitige Gebrauch in der Geburshilfe im Vordergrunde. Nachdem DALE, sodann L. FRANKL v. HOCHWART und

[1] Nach VOEGTLIN.

[2] Von deutschen Präparaten hat TRENDELENBURG u. a. Pituglandol und Hypophysin als für die Praxis brauchbar bezeichnet. — P. TRENDELENBURG, Münchener med. Wochenschr. 1922, S. 106. Klin. Wochenschr. 1925, S. 9, mit BORMANN, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 106, S. 209.

[3] A. HOLSTE (Jena), Arch. f. exper. Path. 1924, Bd. 101, S. 36.

[4] M. KOCHMANN, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1920, Bd. 115, S. 305; 1923, Bd. 129, S. 95; vgl. auch bzw. der Methodik: H. SAWASAKI, (Labor. v. R. Magnus, Utrecht), Pflügers Arch. 1925, Bd. 209, S. 137.

[5] A. R. SPÄTH, Journ. of biol. Chem. 1918, Vol. 11, p. 200. — HOGBEN and WINTON, Biochem. Journ. 1922, Vol. 16, p. 619. — FENN, Journ. of Physiol. 1924, Vol. 59. XXV. — TREUTER, Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Bd. 49, S. 831.

[6] W. KESTRANEK, H. MOLITOR, E. P. PICK, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164, S. 34. — H. MOLITOR, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 172, S. 377. — Als Standardpräparat dient Vögtlinsches Azetontrockenprodukt.

[7] **Literatur über die therapeutische Anwendung der Hypophysenpräparate:** L. BORCHHARDT, ein Lehrb. d. Organotherapie, Leipzig, Thieme 1914, S. 231—248.

A. Fröhlich die eigenartige Wirkung der Hypophysenextrakte auf den Uterus entdeckt hatten, war es das Verdienst einiger Wiener Ärzte[1], diese Erfahrungen auf die praktische Geburtshilfe übertragen zu haben. Während das Adrenalin mehr tetanische Dauerkontrakturen auslöst, tragen die durch Hypophysenpräparate ausgelösten Kontraktionen eher einen rhythmisch-peristaltischen Charakter; man hat sie als »souverane Wehenmittel« bezeichnet. Sie vermögen, direkt durch die Bauchdecken in die Uterusmuskulatur hineininjiziert, eine fast augenblickliche Uteruskontraktion auszulösen, die dann etwa durch Sekale in Dauerkontraktionen übergeleitet werden kann. Es ist nicht möglich, durch diese Präparate Abortus oder künstliche Frühgeburt einzuleiten. Sie sind wirksam, wenn der Muttermund bereits eine gewisse Weite erreicht hat und leisten in der Austreibungsperiode, wo sie den Forceps oft überflüssig machen, vorzügliche Dienste. Bei mäßigen Graden von Beckenverengungen kann der Schädel unter der energischen Wehentätigkeit das Hindernis passieren In einem Falle bei großem kindlichen Kopfe ist es allerdings geschehen, daß die heftigen Kontraktionen eine Uterusruptur herbeigeführt haben Auch als gynäkologisches Blutstillungsmittel (z. B bei Blutungen nach Endometriden, entzündlichen Adnexerkrankungen, Myomen und Zysten) scheinen derartige Präparate sehr brauchbar zu sein.

Eine andere Anwendungsart ist die als Kollapsmittel. Zahlreiche Autoren geben an, daß derartige Präparate bei plötzlichen Blutdrucksenkungen (z. B bei Bauchoperationen, Schock, Peritonitis) ganz ausgezeichnet wirken und dem Adrenalin in bezug auf die Dauer der Wirkung überlegen seien. Man hat auch die Wirkung mit Adrenalin oder Kochsalzinfusionen kombiniert[2]. Die gleichzeitige anregende Wirkung auf die Darmperistaltik ist unter Umständen erwünscht. Auch in der Kinderpraxis ist die Wirkung bei Pneumonie, Diphtherie und Typhus gerühmt worden. Angeblich soll es möglich sein, durch wiederholte perorale Beibringung auch länger dauernde Blutdrucksteigerungen zu erzielen[3].

Sehr nützlich erscheint die Anwendung von Hypophysenextrakt als Blasentonikum: Kurze Zeit nach der Injektion kann sich Harndrang und ausgiebige Harnentleerung einstellen.

Schließlich sei erwähnt, daß die Anwendung (subkutan oder durch Inhalation) gegen Asthma bronchiale sehr gerühmt wird[4].

---

[1]) J. Hofbauer, A. Foges, R Hofstatter u. a

[2]) Beobachtungen von Klotz (Klinik Sellheim, Tübingen), Rohmer (Klinik Mathes, Marburg) u a

[3]) Vgl. Musser, Amer. Journ of med. Sciences, Vol. 146, p. 208.

[4]) Eventuell in Kombination mit Adrenalin als »Asthmolysin«.

XXXIX. Vorlesung.

Geschwülste. I.

Ich beabsichtige unsere gewebschemischen Betrachtungen mit einem Überblicke der chemischen Seite des Problems der pathologischen Neubildungen [1]) zu beschließen. Viele Jahrhunderte lang hatte die wissenschaftliche Erforschung der Geschwulste ausschließlich in den Bahnen morphologischer Betrachtung gewandelt. Das letzte Dezennium hat jedoch, im Anschlusse an den gewaltigen Aufschwung der Immunitätslehre, ein entschiedenes Abschwenken der Tumorforschung nach der chemischen Seite hin mit sich gebracht Noch hat die chemische Physiologie keinen Grund, auf die hier errungenen Erfolge mit übergroßem Stolze zu blicken, einige Ansätze, einige Hoffnungen sind aber immerhin vorhanden, derart, daß dieser Gegenstand, schon in Anbetracht seiner außerordentlich großen praktischen Wichtigkeit, das Interesse jedes Biochemikers in vollstem Maße verdient. Sie werden nicht von mir erwarten, daß ich das ganze Problem, das ja in seinem ungeheueren Umfange die halbe Pathologie umfaßt, in systematischer Weise vor Ihnen aufrolle. Ich will mich vielmehr darauf beschranken, Ihnen zu erzahlen, was eben den Chemiker, von seinem besonderen Gesichtspunkte aus, daran gegenwartig am meisten interessiert.

Mein erster Lehrer in der Chirurgie ist EDUARD ALBERT gewesen, eine kernige Charaktergestalt des alten medizinischen Wien. Ich erinnere mich daran, wie ALBERT mit seiner tiefen, slawisch akzentuierten Stimme des öfteren sagte, man werde dem Manne, dem dereinst die Lösung des Problems der Krebsheilung geglückt sein würde, ein Denkmal aus purem Golde auf der Wiener Ringstraße errichten. Ich habe damals sogleich ein Plätzchen, das mir wohlgefiel, umgeben von Kastanien und alten Fliederbuschen, in meiner Phantasie für dieses Denkmal ausgewählt und noch heute, wenn ich, so manches Jahrzehnt später, an diesem Plätzchen vorübergehe, suchen meine Augen gewohnheitsmäßig und automatisch das fehlende Denkmal, dessen Ausführung aus purem Golde allerdings heute ernste valutarische Schwierigkeiten bereiten dürfte. — Und doch — wenn ich an meine ferne Studentenzeit zurückdenke, so empfinde ich es dankbar, um wie vieles weiter wir heute sind, wie damals. Ihnen darzulegen, wie sich insbesondere auch die Biochemie hier ihren Platz redlich errungen hat, soll nunmehr meine Aufgabe sein.

Embryonaler Charakter der Tumorzellen.

Manche Pathologen haben den »embryonalen Charakter« der Zellen maligner Neubildungen vielfach betont. Einen recht interessanten Beweis

[1]) **Literatur:** C. STERNBERG, Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten. J. Springer 1924. - NEUBERG und GOTTSCHALK, Oppenheimers Handb. 1925, Bd 4, S. 441—455. — H. G. WELLS, Chemical Pathology 5. Edition 1925, p. 559—594. — GISA KAMINER, Die Biochemie des Karzinoms (Abh. a. d. Gesamtgebiete der Medizin), Wien, J. Springer 1926 (Ausführl. Literaturverzeichnis!).

für eine gewisse Berechtigung einer solchen Auffassung glauben nun HESS und SAXL[1]) erbracht zu haben. Man kann durch Injektion von Phosphorwasser in die Gefäße eines ausgeschnittenen Organes die autolytischen Vorgänge innerhalb eines solchen erheblich steigern. Als Folge davon erscheint ein »Verfettungsvorgang«, dessen Wesen darin beruht, daß Fett zwar nicht neugebildet, jedoch aus einer unsichtbaren in eine sichtbare Form übergeführt wird. Diese Fähigkeit zur Ausbildung der »Fettphanerose« (wie man diesen Vorgang auch jetzt wohl bezeichnet) geht nun sowohl malignen Neubildungen als auch embryonalen Organen ab. Letzteres konnte an embryonalen Nieren unter Versuchsbedingungen nachgewiesen werden, welche in den Nieren erwachsener Individuen stets typische »Verfettung« zur Entwicklung brachten.

Chemische Übereinstimmung zwischen Metastasen und ihrem Ursprungsgewebe.

Es ist für die Auffassung des Wesens maligner Tumoren von Wichtigkeit, festzustellen, daß die chemischen Vorgänge in den letzteren sich im großen ganzen in derselben Richtung bewegen wie diejenigen in normalen Geweben verwandten Ursprunges Wäre dies nicht der Fall, so könnte man die vielfach festgestellte Tatsache schwer verstehen, daß metastatische Geschwülste, die sich in irgendeinem Organe entwickeln, spezifische chemische Charaktere aufweisen können, welche jenem Gewebe, in dem der primäre Tumor gewachsen war, eigentümlich sind. So können z. B. Metastasen einer Schilddrüsengeschwulst jodreich sein; solche die aus der Nebenniere stammen, können Suprarenin, solche aus der Leber Gallenfarbstoff, solche aus der Choroidea Melanin, solche aus der Epidermis Keratin produzieren[2]). Ein hübsches Beispiel dieser Art ist auch das Vorkommen von Nukleohiston in Metastasen aus Lymphdrüsengeschwulsten; nach IVAR BANG kann man dieselben daran erkennen, daß ein wässeriger Organextrakt auf Zusatz einiger Tropfen einer Calciumchloridlösung einen Niederschlag gibt, der in 1%iger Kochsalzlösung wieder verschwindet, und es soll so gelingen, von Lymphdrüsen ausgehende Geschwulste von allen anderen Sarkomen zu unterscheiden[3]).

Transplantation von Neoplasmen.

Man hat zunächst auf die Übertragung von Tumoren vom Menschen auf das Tier[4]) außerordentlich viel Mühe verwandt, und es findet sich auch in der Literatur eine Reihe von Angaben über zum mindesten scheinbare Erfolge. Sehr viele Pathologen standen und stehen diesen Resultaten gegenüber auf dem Standpunkte, es handle sich einfach um Granulationsgeschwülste, wie sie auch sonst durch chemische und physikalische Reize der mannigfachsten Art vielfach hervorgerufen werden. Seitdem aber die Transplantationsfähigkeit von Tumoren von Tier zu Tier eine jeder Diskussion entrückte Tatsache geworden ist, dürfte sich wohl auch in bezug auf die vorerwähnten Erscheinungen der Standpunkt etwas verschoben haben. »Es ist keineswegs die Forderung berechtigt,« sagt LEWIN in seinem umfassenden Referate, »daß für ein positives Ergebnis eine vollkommene Übereinstimmung zwischen dem überimpften und dem neuentstandenen Tumor verlangt werden muß. Wir wissen jetzt, daß bei Ratten und Mäusen durch den Reiz von Krebszellen im geimpften Tiere Sarkome entstehen können. Es ist sehr wohl möglich, daß auch bei diesen Impfungsversuchen von Mensch auf Tier derselbe Fall vorliegen kann, und daß eine ganze Reihe von sogenannten Granulationsgeschwülsten

[1]) L. HESS und P. SAXL (Klinik von Noorden, Wien), Beiträge zur Karzinomforschung. Berlin und Wien 1909, Urban und Schwarzenberg.

[2]) Vgl. H. G WELLS, Chemical Pathology 1907, S. 411—413.

[3]) J. BANG, Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 4, S. 368. — S. B. BEEBE, Amer. Journ. of Physiol 1905, Bd. 13, S. 341.

[4]) **Literatur über die Transplantation bösartiger Geschwülste:** C. LEWIN, Ergebnisse der inneren Med. 1908, Bd 1, S 174—200. — C. STERNBERG l. c., S. 48—63.

echte Sarkome sind, die durch einen von den menschlichen Krebszellen ausgeübten Reiz unbekannter Art im Tierkörper entstanden sind.«

Was nun die Transplantation von Tumoren von Tier zu Tier betrifft, so möchte ich (indem ich Sie in bezug auf die Einzelheiten und die Literatur dieses Gegenstandes auf die Handbücher der Pathologie und pathologischen Anatomie verweise) nur zusammenfassend hervorheben, was den Biochemiker vor allem interessiert.

Dank den Forschungen von JENSEN in Dänemark, EHRLICH und APOLANT im Frankfurter Institute, denjenigen von BASHFORD in England, BORREL und HAALAND in Frankreich, LEO LOEB in Nordamerika, sowie den Arbeiten des Berliner, Heidelberger und Londoner Krebsinstitutes und vieler anderer Stätten der Wissenschaft hat die experimentelle Krebsforschung gerade in bezug auf die Probleme der Transplantation im Verlaufe des letzten Dezenniums einen ungeahnten Aufschwung genommen.

Die Resultate beziehen sich nicht nur auf die im gewöhnlichen Laboratoriumsgebrauche stehenden Säugetiere, sondern auch auf Hühner und Fische; die Hauptrolle spielen jedoch die Tumoren der Mäuse und Ratten, und hier war die Erkenntnis von größter Wichtigkeit, daß es nach dem Prinzipe der Tierpassage (also nach demselben Prinzipe, das in der Bakteriologie zur Virulenzsteigerung der Bakterien dient) gelingt, die Virulenz der Geschwülste außerordentlich zu erhöhen. Wählt man besonders schnell wachsende Tumoren zur Überimpfung, so kann es unter Umständen schon nach wenigen Generationen gelingen, eine Impfausbeute von 90 bis 100% zu erzielen; damit erscheint also das Transplantationsproblem aus dem Dunkel unsicher tastender Versuche in die Lichtsphäre exakter Experimentierkunst gerückt. Leider ist man aber noch lange nicht so weit, etwa jede spontane Tiergeschwulst übertragen zu können, in unzähligen Fällen scheitern alle Transplantationsversuche trotz jeglicher Bemühungen. Hier Abhilfe und sichere Versuchsbedingungen zu schaffen, ist die nächste Aufgabe der Forschung.

Vielfach ist die Malignität der sogenannten Impftumoren geleugnet worden, da die Fähigkeit, zu metastasieren und infiltrativ zu wachsen, nicht immer klar zutage liegt. Makroskopische Metastasen sind beim Mäusekarzinom allerdings selten. Dagegen scheinen solche von mikroskopischen Dimensionen häufig zu sein.

Die Wachstumsbedingungen für Tumoren sind offenbar recht komplizierter Art, und es scheint, daß das Gelingen einer Transplantation das Zusammentreffen von mindestens zwei Kategorien von Bedingungen erfordert: Einerseits bedarf es, wie L. LOEB meint, eines Wachstumsreizes, der in den Tumorzellen selbst lokalisiert ist; andererseits aber bedarf es der Gegenwart von Stoffen aus der Umgebung, welche das Leben der transplantierten Zellen innerhalb des Mediums, in das sie übertragen worden sind, erhalten.

Endemisches Auftreten maligner Neubildungen und die Frage der Krebserreger

Auf die Lehre von der parasitären Natur der bösartigen Neubildungen möchte ich hier nicht weiter eingehen. Es möge hier genügen, daran zu erinnern, daß dieselbe, trotzdem namhafte Forscher, wie z. B. LEYDEN, mit Eifer und Beharrlichkeit für dieselbe eingetreten sind, nach der Ansicht der Mehrzahl der Pathologen nach wie vor eines festen Untergrundes entbehrt.

Im Interesse der Objektivität möchte ich aber doch darauf hinweisen, daß Beobachtungen über ein endemisches Auftreten der Krebskrankheit immer wieder den Gedanken an eine parasitäre Natur derselben nahe-

legen Derartige Wahrnehmungen an Menschen sind oft gemacht und sehr verschieden gedeutet worden; das Vorkommen von Endemien bei Tieren kann durchaus nicht geleugnet werden. Es ist immerhin beachtenswert, wenn ein auf dem Gebiete der Tumorforschung so wohlorientierter Autor wie LEO LOEB die Ansicht ausgesprochen hat, daß das endemische Auftreten des Krebses bei Tieren, sowie die anscheinend unbegrenzte Wachstumstendenz gewisser Tumoren, die durch viele Generationen hindurch ohne jede Abschwächung mit Erfolg übertragen werden kann, es immerhin nahelegt, an eine parasitäre Ursache zu denken.

Von großem Interesse sind die Versuche von FIBIGER, dem es gelungen ist, bei Ratten durch Infektion mit einer neuen Nematodenart (Spiroptera neoplastica) im Magen papilläre Geschwulstbildung, zuweilen auch echte metastasierende Karzinome zu erzeugen. BULLOK und CURTIS verfütterten Eier der bei Katzen vorkommenden Finne Taenia crassicollis an Ratten und erzielten bei mehr als 200 Tieren von der Cisticercus-Kapsel in der Leber ausgehende Sarkome[1]).

Filtrierbares Hühner Sarkomvirus.

Unerwartet und überraschend klang eine über den Ozean herübergelangte Nachricht, die aus dem Rockefeller-Institut ihren Ursprung genommen hat. PEYTON ROUS hat gefunden, daß, wenn er Stücke hochmaligner Hühnersarkome mit Ringerscher Flüssigkeit verrieben und die Suspension durch ein Berkefeldfilter (das nicht einmal den winzigen Bacillus prodigiosus passieren ließ) durchgetrieben hatte, das Filtrat noch befähigt war, bei Impfung Tumoren von durchaus gleichem morphologischen Charakter wie das Ausgangsmaterial zu produzieren, die ihrerseits ihren malignen Charakter bei der Impfung offenbarten Man weiß wahrhaftig nicht, was man sich davon denken soll Wird es wirklich dahin kommen, daß man die malignen Tumoren den »Infektionskrankheiten mit filtrierbarem Virus« anreiht, zu denen man heute die Pocken, die Wutkrankheit, das gelbe Fieber, die Schweinepest und viele andere Krankheiten zählt? Ich glaube, man kann es niemandem übelnehmen, wenn er sich vorderhand noch gegen die Zumutung einer solchen Auffassung sträubt. Aber wird das auf die Dauer möglich bleiben? TEUTSCHLÄNDER[2]) in Heidelberg und andere Autoren haben ähnliches beobachtet Es gelang Hühnersarkome nicht allein durch direkte Überpflanzung von Tumorstücken und durch Aufschwemmung von Tumorbrei, sondern auch durch Filtrate des Tumormaterials, sogar auch durch Einspritzung der Herzbeutelflüssigkeit erkrankter Tiere zu erzeugen — Vor kurzem erst haben die Mitteilungen zweier englischer Forscher insbesondere auch die unwissenschaftliche Tagespresse in mächtige Aufregung versetzt. GYE hat gefunden, das zum Zustandekommen eines Rousschen Tumors das Zusammenwirken zweier Faktoren gehöre »Virus« + »spezifischer Faktor«. Wird in Rousfiltraten z B. das Virus durch Chloroform getötet. so bleibt nur der spezifische Faktor übrig. Wird das Virus durch Altern unwirksam, so macht Zusatz des spezifischen Faktors es wieder wirksam. Der englische Hutfabrikant und vortreffliche mikroskopische Techniker BARNARD glaubt nun winzigste bisher unsichtbare sphäroidische Kleinlebewesen (Chlamydozoen) als Krebserreger bezeichnen zu dürfen. Der spezifische Faktor soll die natürlichen Verteidigungsmittel des Organismus zerstören und durch Entzündung jene Bedingungen schaffen, unter denen der Krebsparasit zu wuchern vermag.

TEUTSCHLÄNDER macht gegenüber derartigen Auffassungen geltend, auch die Wirkung von Roustumorfiltraten scheine nicht von unsichtbaren Krebserregern, vielmehr von Zellbestandteilen oder Zellprodukten herzurühren, welche Träger des »Potentiales der Tumorzellen« seien.

Die Ansichten der Fachleute über die Deutung dieser Befunde sind heute noch sehr geteilt. Daß die Einmischung der Tagespresse in diese

---

[1]) Näheres über einschlägige Beobachtungen bei C. STERNBERG l. c., S. 62—65.
[2]) TEUTSCHLÄNDER (Heidelberg), Klin. Wochenschr. 1926, S. 470.

überaus bedeutsamen und schwierigen Dingen höchst unerwünscht ist, darüber sind sich wohl alle ernsten Forscher einig — aber wohl auch darüber, daß man an derlei Beobachtungen unmöglich achtlos vorübergehen kann[1].

Künstliche Erzeugung von Tumoren durch chemische Reize.

Die alte klinische Erfahrung, daß protrahierte Reizungen geeignet sind, das Wachstum bösartiger Geschwülste auszulösen, ist durch experimentelle Untersuchungen vielfach bestätigt worden. Es gilt dies nicht nur für mechanische Reize, sowie durch Reize, die durch strahlende Energie gesetzt worden sind (— es ist gelungen durch wiederholte Röntgenbestrahlung des Kaninchenohres echte metastasierende Karzinome zu erzeugen[2] —), sondern insbesondere auch durch chemische Reize verschiedener Art[3].

So ist es durch Injektion von Ölen und Fetten unter Zusatz von Scharlachrot und anderen Fettfarbstoffen in das Kaninchenohr gelungen, atypische Epithelwucherungen zu erzeugen, die an Karzinome erinnerten und unter Umständen einen progredienten Charakter annehmen konnten[4]. Auch ist es gelegentlich mit allerhand fettlöslichen Basen (wie Indol, Skatol und Pyridin) gelungen, Wucherungen zu erzeugen. Doch stehen alle diese Beobachtungen an Interesse weit hinter den Teerkrebsen zurück. Man hatte vielfach die Erfahrung gemacht, daß Arbeiter gewisser chemischer Betriebe häufig an Krebsen insbesondere der Harnorgane erkrankten. Es gilt dies für Hantierungen mit Pechen und Teeren verschiedener Art (— das bei der Gasfabrikation zurückbleibende Pech scheint durch seine Bösartigkeit ausgezeichnet zu sein —), jedoch auch für Betriebe, in denen Anilin, Benzidin, Benzol, Toluol, Naphthylamin u. dgl. produziert wird[5]. Die vielfach bestätigte Entdeckung YAMAGIWAS (1915), daß man durch wiederholte Pinselung und Injektion von Teer bei Tieren Karzinome künstlich erzeugen könne, ist für die Weiterentwicklung der Krebsforschung bedeutungsvoll geworden. Es hat sich weiterhin herausgestellt, daß keines der chemisch reinen Produkte, die aus dem Teere isoliert werden konnten (wie Phenole und Basen, Anthracen u. dgl.), diese Wirkung auszuüben vermag. Mit niedrig siedenden Teerfraktionen konnten höchstens gutartige Geschwülste erzeugt werden. Dagegen vermochten die hoch (über 300°) siedenden Anteile des Teeres bei damit bepinselten Mäusen innerhalb etwa vier Monaten in 100% der Fälle mächtige, rasch wachsende maligne Tumoren zu erzeugen[6]. Auch eine bei 490—550° siedende Teerfraktion erwies sich wirksam. Wurde Menschenhaut auf etwa 900° erhitzt, so ging ein »Hautteer« über, der bei Mäusen typische Teerkarzinome zu erzeugen vermochte[7]. Es ist sehr interessant, daß Kondensationsprodukte des Isoprens noch stärker geschwulstproduzierend wirken als Steinkohlenteer[8]; (das Isopren ist ein ungesättigter flüchtiger Kohlen-

[1] Vgl. Näheres bei STERNBERG l. c., S. 54—57 — K. NATHER, Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 50, S. 1325.

[2] B. BLOCH, Zürich, Schweizer med. Wochenschr. 1924, S. 857.

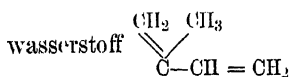
[3] **Literatur über Geschwulsterzeugung durch chemische Reize:** G. WELLS, Chem. Pathology 5. edition, 1925, p. 560—561. — C. STERNBERG, l. c. S. 60, 65—69.

[4] B. FISCHER, Münchener med. Wochenschr. 1906, S. 2041.

[5] Vergl. R. OPPENHEIM, Münchener med. Wochenschr. 1920, S. 12.

[6] B. BLOCH und W. DREIFUSS (Zürich), Schweizer med. Wochenschr. 1921, S. 1033; vgl. auch B. LIPSCHÜTZ (serotherap. Inst. Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1921, S. 613.

[7] KENNAWAY, Journ. Industr. Hyg. 1924, Vol. 5, p. 462.

[8] KENNAWAY, Journ. Path. Bacter. 1924, Vol. 27, p. 233.

wasserstoff $\begin{matrix} CH_2 & & CH_3 \\ & \diagdown\diagup & \\ & C{-}CH = CH_2 & \end{matrix}$ der aus dem Kautschuk durch Destillation entsteht und andrerseits durch Polymerisationsvorgänge unter Bildung von Ringschlüssen leicht in Terpene und kautschukartige Substanzen übergeht.)

Außerordentlich interessant sind die Beobachtungen von CARREL[1]) über künstliche Erzeugung von Hühnersarkomen durch Arsen. Wird Hühnern ein Brei embryonaler Gewebe mit Zusatz von ein wenig Arsentrioxyd (1:125000 bis 1:250000) unter die Haut gespritzt, so entstehen umfangreiche Tumoren, die in einigen Wochen zum Tode führen. Durch Berkefeldfilter filtrierte Extrakte von Arsentumoren führen aber unerwarteter Weise auch zur Entstehung maligner Geschwülste. — Mit derartigen filtrierten Extrakten versetzte Leukozytenkulturen boten das Bild von Sarkomkulturen Das sind doch wahrlich herrliche Erfolge, die das Herz eines jeden richtigen Biochemikers höher schlagen machen müssen!

Man könnte trotzdem schließlich diesen Dingen gegenüber zu der Meinung gelangen, daß ungefähr ebensoviel Hoffnung vorhanden sei, mit unseren Blicken jemals bis auf den Grund all dieses dunklen und geheimnisvollen Geschehens zu dringen, wie ein Seefahrer, der sich auf hoher See über Bord des Schiffes beugt, hoffen kann, das tausendfältige Leben, das die Meerestiefen in sich bergen, freien Auges zu schauen. Da kam denn gerade zur rechten Zeit und auch hier wiederum aus dem Lande der »unbegrenzten Möglichkeiten« eine willkommene Botschaft, die alle diejenigen, deren Herz an dem großen Rätsel der Neoplasmen hängt, mit neuen Hoffnungen erfüllt. Ich will Ihnen aber jetzt, ohne mich in Phantasien zu verlieren, lieber ganz nüchtern erzählen, um was es sich handelt. Es ist das Problem der Kultur normaler und pathologischer Gewebe in vitro.

Kultur normaler Gewebe in vitro.

CARREL und BURROWS[2]) haben im Rockefeller-Institut in New-York den Versuch gemacht, isolierte Gewebe von Säugetieren in ähnlicher Weise zur weiteren Entwicklung zu bringen, wie es seinerzeit bereits HARRISON mit Nervenzellen des Frosches versucht hatte, die er in Plasmatropfen züchten wollte. Frisch getöteten Tieren wurden Gewebsstückchen unter strenger Asepsis entnommen und in einen hängenden Tropfen Blutplasmas übertragen, welches dasselbe Tier geliefert hatte. Das eingekittete Präparat wurde dann im hängenden Tropfen unter einem Mikroskope, das in einem Brutofen eingeschlossen war, tagelang beobachtet. Es war sicherlich ein guter Gedanke, die Gewebsstückchen nicht etwa in physiologischer Kochsalzlösung zu beobachten und auch nicht im normalen Serum, vielmehr im »physiologischesten« aller Medien, nämlich im Plasma desselben Individuums: das zarte Gerinnsel, welches entsteht, wenn ungeronnenes Blutplasma mit Geweben in Berührung kommt, bildet ein weiches, plastisches Material, so recht geeignet, jungen Zellen einen Halt zu bieten, ohne ihr Wachstum zu behindern. Wollen sie sich daran erinnern, daß es ja ein Medium ganz ähnlicher Art ist, welches

---

[1]) A. CARREL (Rockefeller-Inst. New York), Compt. rend. Soc. Biol. 1925, Vol. 93, p. 1083.

[2]) M. BURROWS, Journ. Amer. Med. Assoc. 1910, Bd. 55, S. 2057. — A. CARREL and M. BURROWS, Journ of exper. Med. 1911, Bd 13, S. 387, 1416 und Journ experim. Zool 1911. — Die Technik der Gewebskulturen. Abderhaldens Arbeitsmeth. 1. Aufl. 1912, Bd. 5, S. 836—842, Bd. 6, S. 519—528.

in jeder Wunde das Substrat für die wuchernden Granulationszellen bildet! Es geschah nun, was man kaum hatte hoffen dürfen. Normale Gewebe verschiedenster Art wucherten so unter Beibehaltung ihrer eigentümlichen Charaktere weiter. Aus den Muskelelementen der Fragmente von Hühnerembryonen wuchsen quergestreifte Zellen heraus; aus Nervenenden lange Achsenzylinder; aus der Oberfläche von Nierenstückchen Zellröhren, die gewundenen Harnkanälchen glichen; aus Schilddrüse, Knorpel entstanden diesen Gewebsformen eigentümliche Zellgebilde. Milz- und Knochenmarkzellen konnten zu lebhaft phagozytierenden Riesenzellen auswachsen. Hatte das Wachstum einmal eingesetzt, so schritt es rasch vorwärts und kam erst nach einigen Tagen zum Stillstande, wenn die Nährkraft des umgebenden plasmatischen Mediums erschöpft war; wurde nunmehr neues Nahrmaterial durch Zusatz frischen Plasmas herbeigeschafft, so ging das Wachstum unter Umständen weiter und das Partikelchen konnte so zu einem Vielfachen, unter günstigen Umständen bis zum Vierzigfachen seiner ursprünglichen Größe heranwachsen. Es ist übrigens auch bereits gelungen, Organfragmente von Hühnerembryonen nicht nur in Blutplasma, sondern auch auf Agar und Bouillon zu züchten und später ist sogar berichtet worden, daß in einer Mischung von Lockescher Lösung und Dextrose alle Gewebssaaten »angegangen« sind[1]). (Daß ein progredientes Wachstum auf Kosten stickstofffreien Materiales nicht möglich ist, versteht sich von selbst.)

Kultur von Tumoren in vitro.

Die Annahme lag nun sicherlich nahe, daß die Züchtung von Tumorzellen außerhalb des Verbandes des Organismus noch leichter gelingen werde als diejenige normaler Gewebszellen. Diese Voraussetzung hat sich auch in vollem Maße als zutreffend erwiesen. Während z. B. Knorpel erst nach drei Tagen zu treiben begann und nur langsam weiter wuchs, während ferner das Wachstum von Nierengewebe erst nach 12 Stunden bemerkbar wurde, fing ein Stück Tumorgewebe von einem Hühnchen schon in der dritten Stunde nach Eintragung in das plasmatische Medium zu wachsen an, und es konnte geschehen, daß dasselbe bereits nach 48 Stunden das Zwanzigfache seiner ursprünglichen Größe erreicht hatte[2]).

Die Kultur lebenden Tumormateriales gelang mit solcher Sicherheit, daß Lambert und Hanes Ratten- und Mäusesarkom in 80 bis 90% der Fälle in vitro angehen sahen. Auch gelingt es, mit dem so gewachsenen Tumorgewebe unschwer, bei normalen Tieren durch Transplantation neue Tumoren zu erzeugen. Aus den wachsenden Geschwulststückchen werden zahlreiche Zellen an das Medium abgegeben, welche zum Teil durchaus amöboiden Charakter tragen, Pseudopodien ausstrecken, sich aktiv bewegen, durch Phagozytose Karminkörnchen in sich aufnehmen und karyokinetische Teilungsfiguren aufweisen. Es drängt sich hier unmittelbar die Anschauung auf, daß sich die Zellen bösartiger Geschwülste wie niedere einzellige Wesen parasitärer Natur verhalten, denen die Fähigkeit innewohnt, sich schnell zu vermehren und durch Zerstörung benachbarter normaler Zellen sich günstige Existenzbedingungen zu schaffen[3]). Nach S. Fischer und L. Loeb sollen Karzinomzellen in weit

1) M. R. Lewis and W. H. Lewis, John Hopkins Hospital Bull. 1911, Bd. 22, S. 126 und Journ. Amer. Med. Assoc. 1911, Bd 56, S. 17.

2) A. Carrel and M. Burrows, Journ. Amer. Med. Assoc. 1910, Bd. 55, S. 1379.

3) R. A. Lambert and F. M. Hanes, Journ. Amer. Med. Assoc. 1911, Bd. 56, S. 33, 791 und Journ. of exper. Med. 1911, Bd. 13, S. 495.

höherem Maße in das umgebende Gewebe eindringen, als normale Parenchymzellen

CARREL und BURROWS haben weiterhin das Wachstum von Tumorfragmenten in normalem und sarkomatösem Plasma verglichen Im letzteren, zum mindesten in demjenigen des Tumorträges selbst, wuchsen Geschwulststückchen rapide. Auch Milzfragmente von Embryonen gingen viel besser in sarkomatösem als in normalem Plasma an. Man kann angeblich die das Wachstum aktivierende Eigenschaft dem normalen Plasma dadurch verleihen, daß man eine geringe Menge von Sarkomextrakt hinzufügt. Die so erzielte Wachstumsbeschleunigung embryonaler Milz war eine so enorme, daß in einem Falle ein Stückchen embryonaler Milz sich innerhalb 48 Stunden auf das Vierzigfache des ursprünglichen Volumens vergrößert hatte[1]). Die Säfte tumorimmuner Individuen scheinen keine spezifischen zytolytischen Substanzen zu enthalten; wenigstens wächst Sarkomgewebe im Plasma immuner Tiere geradeso gut wie in normalem Plasma[2])

Die schönen Entdeckungen CARRELS sind seitdem vielfach wiederholt und mannigfach ergänzt worden So haben z B die wichtigen Arbeiten im Laboratorium des »Cancer research fund« in London[3]) ergeben, daß embryonale Gewebe reichlich wachstumsfördernde Substanz enthalten. Normale Gewebe wachsen vielfach in Salzlösungen erst dann, wenn Embryonalextrakt hinzugefügt worden ist. Auch Tumorextrakte (in der Kälte bereitet) erwiesen sich wachstumsfördernd So zeigte eine Niere 2 Tage nach Hinzufügen des Extraktes aus einem schnell wachsenden Tumor einen riesigen Zellschleier um das eingepflanzte Stück Der Beweis, daß Tumoren Substanzen enthalten, die ein aktives Wachstum fördern, scheint tatsächlich erbracht zu sein Andererseits kann sich unter Einwirkung von Tumorextrakten auch eine frühzeitige Degeneration vollziehen. Häufiges Umbetten in ein neues Medium erscheint notwendig, um die Anhäufung schädlicher Substanzen zu vermeiden Autolysierte Gewebsextrakte bringen schnellwachsende Tumoren zu plötzlicher Degeneration.

Bringt man ein Stückchen des Rouschen Hühnersarkoms in einer gewöhnlichen Plasmakultur mit gesundem Muskelgewebe zusammen, so durchdringen die Tumorzellen das gesunde Gewebe. Ersetzt man die letzteren fortlaufend durch neue gesunde Muskelstückchen, so kann man unbeschränktes Wachstum erzielen Man kann so aus einer einzelnen Zelle eine ganze Kultur ableiten[4]).

Versuche in Warburgs[5]) Laboratorium haben ergeben, daß Rattentumoren und Hühnersarkome auch unter anaëroben Bedingungen zu leben vermögen, ob allerdings auch zu wachsen, scheint noch nicht bewiesen

Die gewaltige Tragweite der Entdeckung dieser Arbeitsmethode liegt wohl derart auf der Hand, daß es überflüssig wäre, darüber Worte zu verlieren. Sehen wir doch das Krebsproblem gewissermaßen aus dem Dunkel der Geschehnisse in der Tiefe des Organismus in das Reagensglas gebannt und mit hochgespannten Erwartungen werden wir weiteren merkwürdigen Funden auf diesem Gebiete entgegensehen dürfen.

Gewissermaßen im Mittelpunkte des ganzen Tumorenproblemes steht die Frage der Kachexie. Es soll ohne weiteres zugegeben werden, daß sich bei klinischer Beobachtung vieler Fälle von Krebskrankheit der Ein-

---

[1]) A. CARREL and M. BURROWS, Journ Amer. Med. Assoc. Bd 56, S 32

[2]) R H. LAMBERT and F. M. HANES, Journ. exper. Med. 1911, Vol 13, p 506.

[3]) A. H. DREW (Laborat Cancer Research Fund, London), Brit. Journ of exper. Pathol 1923, Vol 4, p. 46. — Lancet, 1923, p. 833. — Brit. Journ. of Radiology, 1924, Vol. 29, p. 43.

[4]) A. FISCHER (Kopenhagen), Compt. rend. soc. biol. 1924, Vol. 91, p. 1105.

[5]) Y. OKAMOTO, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 160, S 52.

druck einer allmählichen Vergiftung des Organismus aufdrängt. Es war daher sicherlich ganz logisch und durchaus natürlich, daß man sich eifrig bemüht hat, die Existenz eines »Krebsgiftes« nachzuweisen. Viel Erfreuliches ist dabei nicht zutage getreten. Das Interessanteste an manchen Untersuchungen dieser Art scheint mir die Naivetät der Autoren zu sein, welche Extrakte und Preßsäfte (womöglich auch noch exulzerierter) Tumoren Tieren injiziert und verschiedene daraus resultierende Krankheitserscheinungen ohne weiteres als spezifische Wirkungen eines Krebsgiftes angesehen haben. In Wirklichkeit müssen selbstverständlich bei derartigen Versuchen etwaige unspezifische Wirkungen von Hämolysinen, Zytotoxinen und gerinnungsbefördernden Agentien, ferner etwa vorhandene bakterielle Infektionen, endlich auch die Erscheinungen der Anaphylaxie u. dgl. streng kritisch berücksichtigt werden; also durchwegs Dinge, von denen man auch heute noch nicht allzuviel weiß, früher aber noch viel weniger gewußt hat[1].

Krebsgift und Kachexie.

Was nun die »Kachexie« als solche betrifft, findet sicherlich der größte Teil jener Erscheinungen, welche man unter diesem Schlagworte zusammenzufassen pflegt, in Nebenumständen eine ausreichende Erklärung. Insbesondere kommt hier die Funktionsstörung lebenswichtiger Organe infolge der anatomischen Lage der Tumoren, die Wirkung begleitender Entzündungs- und Eiterungsprozesse (Fieber, Appetitlosigkeit) in Betracht, ferner die Rückwirkung von Schmerzen (Schlaflosigkeit) und von profusen oder sich wiederholenden Blutungen usw. Der Pathologe HANSEMANN[2]) betonte, daß es viele Fälle von Karzinom gibt, z. B. manche nicht exulzerierende Gesichts-, Mamma- und Uteruskrebse, bei denen niemals eine eigentliche Kachexie eintritt. Auch ein so bewährter Kenner des Gebietes, wie FERDINAND BLUMENTHAL[3]) steht auf dem Standpunkte, daß abgeschlossene, nicht zerfallene Karzinome lange Zeit vorhanden sein können, ohne Kachexie hervorzurufen. Es ist daher wirklich recht zweifelhaft, ob der Krebs als solcher überhaupt imstande ist, eine Kachexie zu erzeugen und es hat unter diesen Umständen wenig Sinn, nach dem Wesen eines »Krebsgiftes« zu forschen, von dem es höchst zweifelhaft ist, ob ein solches überhaupt existiert.

Eiweißzusammensetzung der Tumoren. Autolyse und Polypeptidspaltung.

Die umfangreiche Literatur über die Eiweißzusammensetzung von Tumoren[4]) hat wenig Positives zutage gefördert. Es scheint, daß bösartige, schnell wachsende Geschwülste besonders wasserreich und sukkulent sind (ähnlich wie embryonale Gewebe) und einen besonderen Reichtum an Zellkernen und im Zusammenhange damit an Nukleoproteiden aufweisen. Ob die darin enthaltenen Nukleinsäuren, wie behauptet wurde, wirklich von gewöhnlichen Nukleinsäuren verschieden sind, müßten erst weitere Untersuchungen lehren[5]). Auch wird angegeben,

[1]) **Literatur über Krebsgifte und Kachexie**: A. SCHMIDT, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, II, S. 363—379. — F. BLUMENTHAL, Ergebn. d. Physiol. 1910, Bd. 10, S. 367—378, 409—428. — C. NEUBERG, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1911, Bd. 10, S. 55—74.

[2]) v. HANSEMANN, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1906, Bd. 4, S. 565.

[3]) l. c. S. 377.

[4]) **Literatur über die Eiweißzusammensetzung der Tumoren**: H. G. WELLS l. c., p. 562—564. — C. NEUBERG und A. GOTTSCHALK, Oppenheimers Handb. 1925. Bd. 4, S. 446—448.

[5]) R. WILLHEIM (Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 163, S. 488) hat Karzinome nach dem Vorgange von LEVENE und JACOBS auf Nukleinsäure und Guanylsäure verarbeitet (s. o. Vorl. 11). Die erhaltenen Säuren schienen jedoch in ihrem Aufbau bedeutende Abweichungen von den analogen Säuren normaler Organe aufzuweisen.

daß in den Preßsäften aus Tumoren die Relation Albumin: Globulin beträchtlich zugunsten des ersteren verschoben sein soll

Dasjenige, was die »Bösartigkeit« eines malignen Neoplasmas ganz besonders charakterisiert, ist das infiltrative Wachstum desselben. Dieses ist es ja eben, welches ihr schrankenloses und unbarmherziges Fortschreiten auf Kosten der umgebenden Gewebe bedingt. Die Idee eines atypischen Fermentvorganges beim Karzinom ist 1904 von NEUBERG ausgesprochen worden. Es ist seitdem eine ziemlich große Zahl einschlagiger Beobachtungen bekannt geworden, welche an das (seinerzeit von SALKOWSKI begründete) Studium der Selbstverdauung in den Geweben anknüpfen. Nach dem Vorgange MARTIN JACOBYS muß man bei den eiweißverdauenden Gewebsfermenten zwischen »Autolyse« und »Heterolyse«[1]) unterscheiden, je nachdem dieselben ihre Wirkung in bezug auf das Eiweiß desselben Organes oder anderer Gewebe äußern. Es liegen nun zahlreiche Angaben daruber vor, (unter welchen diejenigen von E. PETRY, von F. BLUMENTHAL, C. NEUBERG und ihren Mitarbeitern, von ABDERHALDEN, sowie Untersuchungen aus der Klinik von FRIEDRICH MULLER im Vordergrunde stehen), denen zufolge sowohl die Autolyse als auch die Heterolyse in karzinomatösen Neubildungen und Exsudaten der Norm gegenuber gesteigert sein soll. Diese erhöhte eiweißabbauende Tendenz macht sich unter Umständen nicht nur gegenuber nativen Eiweißkörpern, sondern auch gegenuber Albumosen, Peptonen (z. B. Seidenpepton) und Polypeptiden (z. B. Glyzyltryptophan) geltend[2]).

O. NEUBAUER und H. FISCHER haben vorgeschlagen, das Vorkommen eines peptidspaltenden Fermentes im Magensafte zur Fruhdiagnose des Magenkarzinoms zu verwenden und zwar dient ihnen zu diesem Zwecke das Glyzyltryptophan. Dasselbe wird durch karzinomatösen Magensaft (nicht aber durch Pepsin) gespalten und es läßt sich der Nachweis des abgespaltenen zyklischen Komplexes durch die Farbenreaktion mit Brom leicht erbringen. Auch hat man beobachtet, daß beim Krebse seröser Häute die Punktionsflüssigkeit die Zeichen vermehrter Autolyse (Abnahme des kongulablen N, Zunahme der Aminosäuren) aufweisen kann.

Diesen positiven Angaben gegenüber stehen andere Befunde, denen zufolge es nicht angängig sein soll, der Krebszelle eine stärkere oder anders geartete proteolytische Wirksamkeit zuzuschreiben als normalen Zellen, die autolytischen Vorgänge sollen in Karzinomen nicht mit größerer Intensität vor sich gehen als in anderen Organen von gleichem Zellreichtum; es wäre daher auch nicht möglich, die Malignität von Tumoren mit Vorgängen dieser Art in Beziehung zu bringen. Gegen alle diese Einwände hielten jedoch BLUMENTHAL und NEUBERG[3]) ihre Befunde durchaus aufrecht und verfochten die Meinung, die Frage der abnormen enzy-

---

[1]) **Literatur über fermentative Eiweißspaltung in Tumoren:** H. G. WELLS l. c., S. 88—90, 568—571. — C. NEUBERG und GOTTSCHALK, l. c., S. 448—449.

[2]) E. PETRY, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 2, S. 94. — F. UMBER, Munchener med. Wochenschr. 1902, Nr. 28 — H. EPPINGER. Zeitschr. f Heilk. (Abt. f innere Medizin) 1904, Bd. 25, S. 378. — J BAER, Kongr. f. innere Med. 1905, S. 221. — F. BLUMENTHAL und H WOLFF. Med Klinik 1905. Bd 1, Nr 5. — F. BLUMENTHAL, E. JACOBY und C. NEUBERG, ibid. 1909, Nr 42 — O. NEUBAUER und H. FISCHER, Deutsch. Arch. f. klin. Med 1909, Bd. 97, S. 491 — E. ABDERHALDEN, A. H. KOELKER und F. MEDIGRECEANU, Zeitschr. f physiol. Chemie 1909, Bd. 62, S 145. — S. YOSHIMOTO, Biochem. Zeitschr. 1901, Bd. 22, S. 299. — JENSEN, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1909, Bd. 7, S. 297.

[3]) F. BLUMENTHAL und C NEUBERG, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1911, Bd. 10, S. 246. — C. NEUBERG, ibid. 1911, Bd. 10, S. 60, vgl. dort die **Literatur.**

matischen Prozesse in Tumoren sei im positiven Sinne völlig geklärt. Hier stehen sich also die Meinungen schroff gegenüber. Die Sache scheint mir ungefähr so zu liegen, daß die Tatsache einer unter gewissen Umständen und in manchen Tumoren der Norm gegenuber gesteigerten Proteolyse angesichts der zahlreichen positiven Befunde nicht wohl bezweifelt werden kann. Dagegen erheben sich sehr gewichtige Zweifel in bezug auf die Frage, ob diese Erscheinung irgend etwas mit der Malignität der Tumoren zu tun habe und ob sie nicht vielleicht auf ganz nebensächliche Umstände zuruckzufuhren sei.

Es ist nun fur die uns interessierende Frage von besonderer Bedeutung, daß ABDERHALDEN[1]) gemeinsam mit seinen Mitarbeitern es versucht hat, darüber ins klare zu kommen, ob der Eiweißabbau in der Krebszelle wirklich ein atypischer sei Er verglich zu diesem Zwecke die Einwirkung des Preßsaftes aus normalen Geweben und aus Tumoren auf ein Polypeptid von genau bekanntem Zusammensetzung, das d-Alanyl-glyzyl-glyzin, und zwar geschah dies durch polarimetrische Beobachtung Diese gestattete in diesem Falle (wo das optische Verhalten der in Frage kommenden Abbauprodukte genau bekannt war), aus der Beobachtung der Veränderung des Drehungsvermögens Rückschlüsse auf die Richtung der sich abspielenden Spaltungsvorgänge zu ziehen. Es ergab sich nun, daß sich der Abbau durch normales Gewebe und durch Karzinomgewebe nach einem verschiedenen Schema vollzieht

Normales Gewebe		Karzinom	
Alanyl-glyzyl-glyzin		Alanyl-glyzyl-glyzin	
Alanin	Glyzylglyzin	Alanylglyzin	Glyzin

Sie sehen also, daß die Frage, ob eine Steigerung der Autolyse zum Wesen der malignen Neubildung gehort, vorderhand durchaus strittiger Natur ist Noch viel strittiger aber ist die Frage, ob aus Krebsgeschwulsten Stoffe in die Zirkulation gelangen können, welche imstande sind, den autolytischen Abbau auch fernliegender Gewebe zu verstarken und so den Eintritt der Krebskachexie herbeizufuhren — Und so wäre ich denn — nolens, volens — glucklich wieder bei der Frage des Krebsgiftes« angelangt

FERDINAND BLUMENTHAL hat die Intensität autolytischer Vorgänge in der Lunge von Individuen, die an Krebs und anderen Affektionen gestorben waren, miteinander verglichen und dieselbe im ersteren Falle meist erhöht gefunden Er meint, Verstärkung der Gewebsautolyse scheine beim vorgeschrittenen Krebskranken etwas Konstantes zu sein Selbst wenn wir die Richtigkeit dieser Tatsache (die zu ihrer Sicherstellung noch eines ausgedehnten Beobachtungsmateriales bedarf) annehmen wollen, mussen wir uns klar machen, daß eine Verstärkung der Gewebsautolyse in Organen, die nicht selbst Sitz der pathologischen Neubildung sind, durch eine sehr große Zahl der verschiedensten Moglichkeiten verursacht sein könnte (z B. durch Änderungen der Blutalkaleszenz, der Aschenzusammensetzung des Blutes usw.). Als eine von ungezählten Möglichkeiten (aber auch als nichts anderes) erscheint vorläufig meines Erachtens die Hypothese, derzufolge diese vermehrte Autolyse durch Übertritt verdauender Fermente aus dem Tumor in das Blut veranlaßt sein soll.

Ausscheidung v Oxyproteinsauren, Neutralschwefel u. Eiweißschlacken.

Einige Zeit lang hat es den Anschein gehabt, als ob aus der Harnuntersuchung der Krebsforschung Heil erwachsen könnte. Man war dabei zunächst auf die sogenannten »Oxyproteinsäuren« aufmerksam geworden. Man faßt diese Substanzen, wie ich Ihnen bei späterer Gelegen-

[1]) E. ABDERHALDEN und P. RONA, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd 60, S. 415. — E. ABDERHALDEN, A. H. KOELKER und F. MEDIGRECEANU, ibid. 1909, Bd. 62, S. 145. — E. ABDERHALDEN und F MEDIGRECEANU, ibid. 1910, Bd. 66, S. 265 — E. ABDERHALDEN und L. PINKUSSOHN, ibid. 1910, Bd. 66, S. 277. — E. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1910, Bd. 9, S. 266

heit (Vorl. 49) ausführlich erzählen werde, als stickstoff- und schwefelhaltige, anscheinend hochmolekulare Oxydationsprodukte von Proteinen auf. Sie werden als eine Gruppe von Substanzen von saurem Charakter definiert, welche durch Quecksilberazetat mit oder ohne Zusatz von Alkali fällbar sind und in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Barytsalze geben. Im normalen Menschenharn unter normalen und pathologischen Bedingungen pflegt 2—3 % des Gesamt-N auf die Oxyproteinsäuren zu entfallen Vorderhand läßt die Methodik der Bestimmung dieser Gruppe von Substanzen im Harn[1]), über deren chemische Stellung die Ansichten außerordentlich geteilt sind, so viel zu wünschen übrig, daß die Behauptung[2]), dieselben seien beim Karzinom relativ stark vermehrt, höchst unsicher erscheint.

Zugunsten der Annahme, daß bei Karzinomatösen die Menge gewisser »Eiweißschlacken« im Harne vermehrt ist, sprechen ganz entschieden Beobachtungen über den »Neutralschwefel«. Unter dieser Bezeichnung pflegt man die Gesamtheit der schwefelhaltigen Substanzen zu verstehen, die außer der freien und gepaarten Schwefelsäure im Harne vorkommen, hierher gehören aber vor allem die Substanzen der Oxyproteinsäuregruppe.

Weitaus der Hauptanteil des Neutralschwefels entfällt auf die letzteren derart, daß die Bestimmung dieser Schwefelfraktion als ein Maß für die Ausscheidung der Proteinsauren im Harne angesehen werden kann. Wie M. Weiss[3]) in meinem Laboratorium gefunden hat, stammt die Gruppe der den Neutralschwefel zusammensetzenden Substanzen teils aus dem Nahrungs-, teils aus dem Organeiweiß und zwar liefert das letztere verhältnismäßig mehr davon als das erstere. Dementsprechend wird bei Zuständen, die mit vermehrtem Organeiweißzerfalle einhergehen, der Neutralschwefel in relativ vermehrter Menge ausgeschieden. So geht z. B. die Lungentuberkulose in ihren schweren Stadien mit einer Erhöhung der Neutralschwefelwerte einher. Die höchsten relativen Werte wurden jedoch beim Karzinom beobachtet, was vielleicht damit zusammenhängen könnte, daß bei dieser Affektion eine stark verminderte Nahrungsaufnahme mit einem sehr intensiven Zerfalle von Gewebseiweiß Hand in Hand geht.

Salomon und Saxl[4]) sind nun weiterhin auf den Gedanken gekommen, einen leichter angreifbaren Anteil des Oxyproteinsäureschwefels vorsichtig »herauszuoxydieren«, und sie glaubten, die Schätzung des leicht oxydablen Anteiles des Neutralschwefels als praktisch brauchbare Karzinomreaktion verwerten zu können. Es werden dabei zunächst die Phosphate und Sulfate durch Barytmischung entfernt, sodann die gepaarten Schwefelsäuren durch Kochen mit Salzäure gespalten Nach Beseitigung des neuerlich ausgefallenen Baryumsulfats wird mit Wasserstoffsuperoxyd unter bestimmten Bedingungen oxydiert, wobei neuerlich ein Schwefelanteil in Form von Bariumsulfat zur Abscheidung gelangt Die Menge desselben wird nach der Reichlichkeit oder Spärlichkeit des in einem Spitzglase sedimentierten Niederschlages grob abgeschatzt

---

1) Vgl diesbezugl. O. Fürth, »Qual. und quant. Nachweis der Oxyproteinsäuren usw.«. Abderhaldens Arbeitsmeth. Abt IV, Teil 5, I, S. 429—448 und Probleme I, 1912, S 547—548.

2) H. Salomon und P. Saxl, Beitr z Karzinomforschung (Klinik v. Noorden) Wien 1910

3) M Weiss, Biochem. Z. 1910, Bd. 27, S 201; 1923, Bd. 134, S. 582.

4) H. Salomon und P. Saxl (Klinik von Noorden, Wien), Wiener klin. Wochenschr 1911, S. 449. — R. Kaldeck (Klinik Ortner, Wien), Wiener med. Wochenschr. 1911, S 1682. — E. E. Przibram (Klinik von Eiselsberg, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 1235.

Die Reaktion ist aber sicherlich weder konstant noch spezifisch, da auch nicht karzinomatöse Individuen, z. B. Tuberkulose, dieselben ziemlich häufig geben[1].

Außer den Oxyproteinsäuren sollen auch die Polypeptide im Harne beim Karzinom vermehrt sein[2]). Die Menge derselben kann, wie ich Ihnen bei anderer Gelegenheit genauer auseinandersetzen werde, durch Formoltitration (nach HENRIQUES und SÖRENSEN) vor und nach Hydrolyse des Harnes ermittelt werden. Eine Vermehrung der Polypeptide im Harne ist auch bei schweren Leberaffektionen, bei Gravidität[3]) usw. behauptet worden.

Es sei hier daran erinnert, das schon vor zwei Dezennien TOEPFER unter Leitung von ERNST FREUND gefunden hat, daß der »Extraktivstickstoff« des Harnes, welcher resultiert, wenn man die für Harnstoff, Harnsäure und Ammoniak gefundenen Stickstoffwerte vom Gesamtstickstoff subtrahiert, bei Karzinomatösen eine sehr erhebliche Steigerung erfährt[4]). Die Oxyproteinsäuren-Bestimmung nach FREUND und FELLNER gibt bei Karzinom erhöhte Werte[5]). REID[6]) fand bei Krebskranken 6,4% Oxyproteinsäuren im Harne gegenüber einer Norm von 2,2%.

Es hat ferner SALKOWSKI im Anschluß an die Arbeit von SALOMON und SAXL daran erinnert, daß (nach Beobachtungen, die er schon vor längerer Zeit mitgeteilt hat) bei Karzinomkranken die alkoholunlösliche Stickstofffraktion in ihrer Relation zum Gesamtstickstoff erhöht ist[7]). SALKOWSKI[8]) hat ferner den durch Schwermetalle (wie Bleisubazetat, Zinksalze) fällbaren Anteil des Harnstickstoffes bestimmt und beim Karzinom erheblich vermehrt gefunden, doch handelt es sich auch hier sicherlich um keinen für die Krebskrankheit durchaus charakteristischen Befund[9]). Sowohl bei den durch Alkohol als durch Schwermetalle fällbaren stickstoffhaltigen Substanzen dürften hauptsächlich kolloidale, vermutlich einem unvollkommenen Eiweißabbau entstammende Substanzen in Betracht kommen[10]).

Fassen wir nunmehr alles, was die Untersuchungen in bezug auf Neutralschwefel, Oxyproteinsäuren, Polypeptide durch Alkohol und Schwermetalle fällbare Substanzen für das uns interressierende Problem ergeben haben, unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte zusammen, so können wir soviel sagen, daß die Karzinomkachexie mit einer vermehrten Ausscheidung von »Eiweißschlacken« einherzugehen pflegt. Doch ist dies nichts für das Karzinom Pathognomonisches, vielmehr hängen dergleichen Erscheinungen offenbar mit gewissen, durch Nebenumstände bewirkten Stoffwechselstörungen zusammen, wie sie auch bei anderen mit starkem Eiweißzerfalle einhergehenden Kachexien, bei der Gravidität, bei Leberschädigungen u. dgl. vorkommen. Die Auffindung einer für das Karzinom durchaus oder auch nur einigermaßen spezifischen, diagnostisch verwertbaren Harnreaktion gehört also nach wie vor in das Gebiet der frommen Wünsche. Doch stehe ich nicht an, auch die Erkenntnis obigen Sachverhaltes immerhin als einen greifbaren Fortschritt zu bezeichnen.

---

1) M. ROMANI (Siena), Giorn di clin. med. 1922, Vol 3, p. 41.

2) F. FALK, H. SALOMON und P. SAXL (Klinik von Noorden), Med. Klinik 1910, S. 510.

3) F. FALK und HESKY, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 71, S. 261. — G. ASCOLI und F. DE GRAZIA, Berliner klin. Wochenschr. 1901, S. 1009. (Erhöhung des Monoamino-N. bei Störungen der Leberfunktion.)

4) G. TOEPFER (Labor. E. Freund), Wiener klin. Wochenschr. 1892, S. 48.

5) DAMASK (Labor. E. Freund), Wiener klin. Wochenschr. 1915, S. 499.

6) W. J. REID, Med. Chronicle 1914, Vol. 27, p. 20.

7) E. SALKOWSKI, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 533.

8) E. SALKOWSKI, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 2297. — KOJO (Labor. von Salkowski), Z. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 73, S. 416. Die Menge des nicht dialysablen Anteiles der Zinksulfatfällung aus Harn scheint beim Karzinom vermehrt zu sein. — DE BLOEME, SWART, TERWEN, Malys Jahresber. 1914, Bd. 44, S. 537.

9) O. GROSS (Med. Klinik Steyrer, Greifswald), Med. Klinik 1911, Nr. 20, 778.

10) Vgl. N. MURACHI (Klinik von Noorden), Beitr. z. Karzinomforsch. 1911, H. 3, siehe dort die **Literatur.** Nach LABBÉ und MOUZAFFER (Compt. rend. Soc. Biol. 1924, Vol. 91, p. 1029) wäre eine vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren, kolloidalem N u. dgl. im Harne gar nicht die unmittelbare Folge des Karzinoms, vielmehr diejenige sekundärer Leberaffektionen.

Beziehung des Fettes und fettähnlicher Substanzen z. Wachstum von Tumoren

Das Studium des Fettstoffwechsels des Geschwülste hat sich bisher als wenig fruchtbar erwiesen. Man beobachtet in Tumoren dieselben Erscheinungen der Fettinfiltration, wie in anderen Geweben, zumal wenn sie regressiven Veränderungen unterliegen. Beim normalen Menschen beginnt von der Pubertät an das Fettgewebe, sich mit ungesättigten Fettsäuren anzureichern, was im Anstiege der Jodzahl von 44 bis gegen 61 zum Ausdrucke gelangt. Bei malignen Tumoren ist ein noch weiterer Anstieg bis 73 bemerkt worden[1]. — Anhäufungen von Cholesterin und von Verbindungen desselben werden in Geschwülsten oft gefunden. Ebenso wie bei anderen zehrenden Krankheiten hat man auch im Depotfette bei Karzinomen das Cholesterin ebenso wie das Lipochrom[2] (den Farbstoff des Fettes) vermehrt gefunden, vermutlich infolge des durch die Kachexie bedingten Schwundes der hohen Fettsäuren, wobei jene anderen Bestandteile in den Fettdepots zurückgeblieben sein mögen. Das Cholesterin soll von einer wachsartigen Substanz begleitet sein, von der sich im unverseifbaren Anteile des Fettes angeblich doppelt soviel findet wie von Cholesterin[3]. Man hat den Lecithin- und Cholesteringehalt des Blutes direkt für das Wachstum bösartiger Geschwülste verantwortlich machen wollen[4]. Das Lezithin soll das Wachstum hemmen, das Cholesterin aber fördern. Lezithin ist reich an ungesättigten Fettsäuren. — Man hat bei Mäusen eine Resistenzvermehrung gegenüber Impfgeschwülsten durch ungesättigte Fettsäuren (Oleinsäure, Leinölsäure), nicht aber durch Palmitin- oder Stearinsäure erzielt[5]. Bei mit Cholesterin überschwemmten Tieren hat man nach Teerpinselung auch außerhalb der Reizstellen schon nach 4 Wochen knotige Infiltrate (krebsige Plattenepithelwucherungen) gefunden[6]. Also wirklich vermehrte Neigung zum Geschwulstwachstum! Andererseits wird wieder mitgeteilt, bei bösartigen Tumoren sei der Gehalt an Lipoiden im Serum vermehrt, an Cholesterin aber vermindert[7]. Das stimmt doch wieder nun gar nicht mit dem obigen. Daß Röntgenbestrahlung bei Karzinom im Blute eine Vermehrung von Fettsubstanzen und von Cholesterin bewirkt, die anscheinend durch Autolyse freiwerden, ist nicht weiter verwunderlich[8]. — Wir können eben heute nicht viel anderes tun, als alle diese Dinge vorläufig aufmerksam zu registrieren und zu hoffen, daß später einmal sich Wesentliches von Unwesentlichem ungezwungen sondern werde.

Aschezusammensetzung v. Tumoren.

Das Studium der Aschenzusammensetzung der Tumoren ist auch eine jener Stätten, wo im Laufe der Jahre schon viele schöne Hoffnungen großgezogen und dann auch wieder begraben worden sind[9].

Recht beachtenswert sind Angaben amerikanischer Autoren über die Abhängigkeit der Aschenzusammensetzung maligner Tumoren von ihrer Wachstumstendenz. Schnell wachsende Geschwülste sollen relativ viel Kalium und wenig Calcium

---

1) A. N. Currie (Glasgow), Journ. of Pathol. 1922, Vol. 25, p. 213.
2) L. Wacker, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1912, Bd. 78, S. 349; Bd. 80, S. 383.
3) Beatson, Lancet 1922, p. 655. — Currie, Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 235.
4) Robertson and Burnett, Journ. exper. Med. 1913, Vol. 17, p. 344. — Vgl. bei H. G. Wells l. c. p. 567 weitere Literatur.
5) W. Nakahara (Rockefeller-Inst. NY.), Journ. of exper. Med. 1924, Vol. 40, p. 363.
6) M. Borst (München), Zeitschr. f. Krebsforschung 1924, Vol. 21, p. 341.
7) Loeper und Mitarb., Compt. rend. Soc. Biol. Vol. 85, p. 422.
8) R. Demor (Buffalo), Arch. of intern. med. 1920, Vol. 25, p. 32.
9) **Literatur über die Aschezusammensetzung von Tumoren:** Wells l. c. p. 567—569. — Neuberg und Gottschalk l. c. p. 441—444.

enthalten, während eine rückläufige Metamorphose mit einer Kalkanreicherung einhergeht derart, daß sich in einem zerfallenden Tumor die zehnfache Kalkmenge anhäufen kann. Man hat daran gedacht, diese Erscheinungen mit erregenden Ionenwirkungen im Sinne JACQUES LOEBS in Zusammenhang zu bringen. Es ist mir aber recht zweifelhaft, ob die Kalkanreicherung bei regressiven Veränderungen etwas anderes sei als ein Analogon zu jenen Verkalkungsvorgängen, die wir so außerordentlich oft als Begleiterscheinungen pathologischer Prozesse zu sehen Gelegenheit haben[1]) und die wir als Ausdruck eines besonderen Speicherungsvorganges ansehen dürfen.

Ein lehrreiches Beispiel für einen sich im Tumorgewebe vollziehenden Anreicherungsprozess ist die von R. VON DEN VELDEN[2]) beobachtete Jodanhäufung in Karzinommassen. Dieselbe ist durch eine im Laboratorium Rudolf Gottliebs[3]) an Mäusen mit experimentell erzeugten Karzinomen ausgeführte Untersuchung durchaus bestätigt worden. Nach Zufuhr von Jodkalium fand sich das Gehirn jodfrei, die Leber und das Muskelgewebe jodarm, die Tumorsubstanz (ebenso wie die Haut) dagegen jodreich.

Das schnellste Wachstum ist bei Krebsen mit der Relation K : Ca = 1,5 bis 2 beobachtet worden. WATERMAN[4]), der diese Reaktion mikrochemisch in Hautschnitten untersucht hat, findet, daß in der Norm die Bindegewebszellen viel Calcium und wenig Kalium enthalten, die Epithelzellen aber sich umgekehrt verhalten. Durch Teerpinselung wird dieser Unterschied verwischt und die Kalkeinlagerung in die wuchernden Epithelzellen nimmt zu. Derselbe Autor hat auch das Permeabilitätsproblem der Geschwulstzellen (auf dem Wege der Widerstandsmessung gegenüber dem elektrischen Strome) in Angriff genommen. Krebsgewebe kann die dreifache Menge Kalium und die zwanzigfache Menge Calcium speichern wie normales Gewebe[5]). Die Virulenz von Mausetumoren scheint im allgemeinen durch Vorbehandlung mit Calciumsalzen erniedrigt, mit Kaliumsalzen eher gesteigert zu werden[6]).

Nun — so wäre auch das glücklich überstanden! — Die nächste Vorlesung soll uns dafür, mit NIETZSCHE zu reden, in Gefilde einer fröhlicheren Wissenschaft geleiten.

---

[1]) BEEBE, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Bd. 12, S. 167. — CLOWES und FRISBIE, Amer. Journ. of Physiol. 1905, Bd. 14, S. 173.

[2]) R. V. DEN VELDEN (Med. Klinik Marburg), Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 9, S. 54.

[3]) M. TAKEMURA (Pharmakol. Inst. Heidelberg), Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911, Bd. 72, S. 78.

[4]) N. WATERMAN (Amsterdam), Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 133, S. 535, Zeitschr. f. Krebsforschung 1922, Bd. 19, S. 101, Arch. Néerland. de Physiol. 1921, Vol. 5, p. 305.

[5]) M. WOLF, Compt. rend. 1923, Vol. 176, p. 1932.

[6]) Beobachtungen von CLOWES, CRAMER, GOLDZIEHER, TROISIER und WOLF u. a.

XL. Vorlesung.

Geschwülste. II.

Kohlehydratstoffwechsel der Tumoren.

Gehalt von Tumoren an oxydativen Fermenten

Ich möchte den erst wenige Jahre zurückliegenden Zeitpunkt, wo man ernstlich daran gegangen ist, den respiratorischen Stoffwechsel von Geschwulstzellen zu studieren, als einen Wendepunkt in der Geschichte der Tumorforschung bezeichnen. Möge die Zukunft, die meinen Optimismus schon oft genug enttäuscht hat, mir diesmal Recht geben, wenn ich an diesen Wendepunkt Hoffnungen knüpfe, deren Erfüllung ich wohl schwerlich erleben werde, den Epigonen aber darum nicht minder sehnlich wünsche!

Man hatte damit begonnen, in den Geschwülsten nach sogenannten »oxydativen und reduktiven Fermenten« (s. u. Vorl. 72) so gut oder so schlecht es eben gehen mochte, zu fahnden. Man hat die Entfärbung von Methylenblau[1]) und die gleichzeitige Oxydation von Milchsäure und Bernsteinsäure[2]), die Reduktion von Dinitrobenzol[3]), die Oxydation von Salizylaldehyd[4]), sowie die katalytische Zerlegung von Wasserstoffsuperoxyd[5]) beobachtet und diese angeblichen Fermentwirkungen meist herabgemindert gefunden. Viel ist dabei weiter nicht herausgekommen.

Atmungsgröße von Geschwulstzellen

Aussichtsvoller wurde die Sache erst, als man begann, die insbesondere von Barcroft zu hoher Vollendung ausgearbeiteten mikro-manometrischen Methoden der Gasmessung dem Geschwulstprobleme zugute kommen zu lassen (s. u. Vorl. 73). Die Atmungsgröße von Geschwulstzellen wurde teils etwas größer[6]), teils etwas geringer[7]) gefunden, als diejenige normaler Gewebe. Schnell wachsende Geschwülste verbrauchten mehr Sauerstoff als langsam wachsende. Das Verhalten des respiratorischen Quotienten schien darauf hinzudeuten, daß schnell wachsende Tumoren hauptsächlich Kohlehydrat, langsam wachsende eher Fett konsumieren.

Während man nun bisher nur die Atmung des zerriebenen Zellbreies studiert hatte, bedeutete es einen großen Fortschritt, als Warburg den Zellbrei durch feine (0,2—0,4 mm dicke) Rasiermesserschnitte, die in Ringerlösung suspendiert wurden, ersetzte. Wie vortrefflich diese Methode ist, ergibt sich schon aus dem Umstande, daß die Atmungsgröße

---

[1]) A. H. Drew, Brit. Journ. of exper. Path. 1920, Vol. 1, p. 115. — G. Ahlgren, ebenda 1923, Vol. 4, p. 196.

[2]) A. Fleisch (Cambridge), Biochem. Journ. 1924, Vol. 18, p. 294.

[3]) S. M. Neuschlosz, Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, S. 57.

[4]) B. Brahn, Zeitschr. f. Krebsforschung 1920, Bd. 17, S. 417.

[5]) F. Blumenthal und B. Brahn, Med. Klin. 1909, Nr. 1. — B. Brahn, Sitzungsbericht. Akad. Berlin 1910, S. 680.

[6]) N. Waterman und M. Dirken, Arch. Néerland. de Physiol. 1921, Vol. 5, p. 328.

[7]) Russel und Mitarb., Brit. Journ. of exper. Path. 1920, Vol. 1, p. 175, 244.

derartiger Gewebsschnitte, auf gleiche Gewichtsmenge berechnet, nicht viel geringer ist, als diejenige, welche sich aus den höchsten Werten in BARCROFTS klassischen Durchblutungsversuchen ergibt. Es scheint also, daß in den Schnitten die Atmung des unversehrten Organs im wesentlichen erhalten sei. Da WARBURG die Atmungsgroße (ausgedrückt in cmm O_2 pro Milligramm Gewebe und Stunde) fur die Sauerstoffatmung von Lebergewebe im Mittel 10,2, fur Rattenkarzinom 8,3 fand, schließt er, »daß die Atmungsgroßen von Karzinomgewebe und einem normalen epithelialen Gewebe nicht sehr verschieden seien«[1])

Warburgs Glykolyse-Versuche an Rattenkarzinomen

Was aber OTTO WARBURGS Versuchen einen ganz besonderen Wert verleiht, ist der Umstand, daß er die Beobachtung der Atmung von Tumorzellen mit derjenigen der Glykolyse erfolgreich kombiniert hat (s u. Vorl. 60). Die Karzinomzelle oxydiert nicht nur Zucker, sondern sie spaltet auch Zucker zu Milchsäure ($C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3$), und zwar in dem Maße, daß sie pro Stunde nicht weniger als 10 bis 12% ihres eigenen Gewichtes an Milchsaure bildet. »Aus der Warmetonung der Glykolyse und ihrer Geschwindigkeit kann man berechnen, daß ein erheblicher Teil der von der Karzinomzelle entwickelten Energie nicht Oxydations- sondern Spaltungsenergie ist Es lebt also die Karzinomzelle etwa so, wie ein anaerober Milchsaurebazillus, zum Teil auf Kosten einer Oxydation «

Das Rattenkarzinom spaltet nicht nur Glukose, sondern auch andere Zuckerarten, die Glukose wird jedoch am schnellsten angegriffen (Relation etwa Galaktose 1, Fruktose 3, Mannose 21, Glukose 24). In bikarbonatfreier Losung war die Glykolyse nur gering Wenn 100 Gewichtsteile Karzinomgewebe pro Stunde 12 Gewichtsteile Milchsäure produzieren, so bedeutet dies soviel, daß innerhalb 8 Stunden eine dem Gewichte des Tumors gleiche Gewichtsmenge Milchsaure zum Vorscheine kommt wahrhaftig eine uberaus imposante Leistung! Tatsächlich bildet der Tumor 100mal mehr Milchsäure als Blut, 200mal mehr als der ruhende Froschmuskel und noch immer 8mal mehr als der arbeitende Froschmuskel. Es ist ganz erstaunlich, wie dauerhaft diese Fahigkeit des Tumorgewebes ist Tumorschnitte, in steriler zuckerhaltiger Ringerlösung bei Körpertemperatur gehalten, zersetzen tagelang Zucker mit unverminderter Geschwindigkeit. Impft man Schnitte, welche schon 3 Tage lang so Zucker gespalten haben, dann noch auf Ratten uber, so erhalt man noch immer Tumoren mit derselben Impfausbeute, wie bei Verimpfung frischen Tumormateriales. WARBURG schließt daraus mit Recht, »daß die Glykolyse eine integrierende Eigenschaft der Tumorzelle ist«

Wir wissen, daß die gewohnliche Hefe auch unter aeroben Bedingungen ihre Gärtatigkeit nicht etwa einstellt; wir kennen aber auch andere Mikroorganismen, die sich ganz anders verhalten. So sehen wir z. B , daß der Pasteursche Mucor Mucedo beim Übergange von anaeroben zu aeroben Bedingungen seine Gärtätigkeit kurzweg einstellt. Auch im Muskel sinkt, wie wir bei früherer Gelegenheit (Vorl. 18) ausfuhrlich erörtert haben, bei reichlicher Sauerstoffatmung die Milchsäureproduktion, indem ein großer Teil der Milchsäure rückverwandelt wird, um den »Akkumulator neu zu laden«. »Es ist«, sagt WARBURG, »die wichtigste Tat-

---

1) O. WARBURG und S. MINAMI, Biochem Zeitschr. 1923, Bd. 142. S 317, 334 — O. WARBURG, Die Naturwiss 1924, Bd 12, S. 1131. — Klin Wochenschr. 1923, S 716, 1925, S. 534.

sache, die wir in bezug auf den Stoffwechsel des Karzinomgewebes gefunden haben, daß Karzinomgewebe sich nicht verhält, wie der Muskel oder der Pasteursche Mucor, sondern wie die Hefe Bringen wir den Tumor aus Stickstoff, in dem er Zucker spaltet, in Sauerstoff, so sinkt zwar die Glykolyse, verschwindet aber nicht, sondern bleibt zum größten Teile bestehen In Stickstoff bildet der Tumor pro Stunde im Mittel 12%, im Sauerstoff 10% seines Gewichts an Milchsäure ... Die Atmung bringt die Glykolyse doch nicht zum Verschwinden; die Atmung des Karzinomgewebes ist zu klein im Vergleiche zu seiner glykolytischen Wirksamkeit.« Der Tumor oxydiert von je 13 Molekülen ihm zur Verfügung gestellten Zuckers nur eines; die anderen spaltet er. Der Stoffwechsel des Karzinomgewebes in Sauerstoff ist vorwiegend ein Spaltungsvorgang. Während der Tumor 1 Molekül Sauerstoff in der Atmung aufnimmt, gibt er 3,9 Moleküle Milchsäure ab[1]«.

In bezug auf anaerobe Glykolyse scheint zwischen gut- und bösartigen Tumoren kein Unterschied zu bestehen. Anders dagegen fur die aerobe Glykolyse. pro Molekül veratmeten Sauerstoffes bilden bösartige Tumoren 3 bis 4mal mehr Milchsäure als gutartige Geschwülste

Sehr interessant ist der Vergleich zwischen der Glykolyse in Tumoren und Huhnerembryonen. Diese bilden anaerob etwa ebensoviel Milchsäure wie es das Karzinom tut. Aërob kommt aber keine Milchsäure zum Vorscheine; die Atmung genügt eben, um die Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Beachten Sie nun bitte folgende höchst bedeutsame Tatsachen Hält man die Embryonen einige Stunden in Stickstoff, also bei Sauerstoffmangel, und bringt sie dann in Sauerstoff zurück, so erfährt ihr Stoffwechseltypus eine Änderung und gleicht sich je nach Dauer des Sauerstoffmangels mehr oder weniger dem Typus der gutartigen oder bösartigen Tumoren an.

Es drängt sich also die Vorstellung auf, daß die Glykolyse sozusagen die energieliefernde Reaktion des Wachstums sei. Charakteristisch für die Karzinomentwicklung ist, daß die Glykolyse sich auf einen hohen embryonalen Wert einstellt, ohne daß die Beseitigung der Milchsäure durch die Atmung in entsprechendem Maße zu folgen vermag. An Stelle der »Reize«, die man bisher gewöhnlich für die Auslösung der Karzinomentwicklung verantwortlich zu machen pflegte, wird man vielleicht in Zukunft besser und richtiger einen Sauerstoffmangel zu setzen haben, der beispielsweise etwa durch lokale Druckwirkungen, durch Gefäßsklerosen, durch Bakterien u. dgl. verursacht sein könnte[2]).

Daß es sich bei der Glykolyse in Tumoren um eine reine Milchsäuregärung handle, wurde durch Messung der Abnahme des Natriumbikarbonates im umgebenden Ringer, der ausgetriebenen Kohlensäure und des Zuckerverbrauches sichergestellt.

---

[1]) R Bierich (Krebsinstitut Hamburg-Eppendorf, Zeitschr f. physiol. Chem. 1926, Bd. 155, S. 245) stellt sich vor, daß das Wuchern der Tumoren direkt mit ihrem Milchsäuregehalte zusammenhange. Tumoren mit höherem Milchsäuregehalte lösen schneller die Grenzzone gegenüber dem normalen Gewebe auf. Ein solcher höherer Milchsäuregehalt könnte sowohl mit einer erhöhten Zuckerspaltung, als auch mit einer verzögerten Resynthese der Milchsäure zusammenhängen Wurde der Milchsäuregehalt 1 Minute nach der Entnahme in Salzsäure-Sublimatlösung fixiert, so fanden sich in normalen Geweben 0,02—0,14%, in Tumoren aber 0,11—0,26% Milchsäure.

[2]) R. Bierich und A. Rosenbohm (Hamburger Krebsinst, Biochem Zeitschr. 1924, meinen, die vom Epithel her in das Gewebe hineindiffundierende Milchsäure werde hier gepuffert und bewirke eine Entionisierung von Proteinen (?) und eine Abspaltung von Aminosäuren (?)

Untersuchung des Tumorvenen-Blutes.

WARBURG[1]) hat aber neuerdings seine prachtvollen Studien an Rattenkarzinomen und -sarkomen noch wesentlich vertieft, indem er das arterielle Blut aus der Aorta mit dem Tumorvenenblute verglichen hat Es ergab sich da vor allem die wichtige Tatsache, daß Tumoren auch in vivo viel mehr Zucker verbrauchen, als normale Gewebe Aus 100 ccm Blutes entnimmt Tumor im Mittel 0,070 g Glukose, normales Gewebe aber nur 0,002—0,016 g — Während normale Gewebe im allgemeinen keine Milchsäure an das Blut abgeben (der arbeitende Muskel dürfte da eine Ausnahme bilden), sondern eher zirkulierende Milchsäure aus dem Blute aufnehmen, geben Tumoren an 100 ccm Blut im Mittel 0,046 g Milchsäure ab, während sie gleichzeitig 0,070 g Glukose aus dem Blute heraus schöpfen[2]) Es scheint also, daß etwa zwei Drittel dieser letzteren zu Milchsäure vergoren, das restliche Drittel aber veratmet werde Die Versorgung der Tumoren mit Zucker ist relativ schlecht Die Versorgung mit Sauerstoff aber noch schlechter Wir werden uns also nicht darüber wundern, daß Insulin das Tumorwachstum zu hemmen Glukosezufuhr aber es zu fördern vermag[3]). Die Tumorzellen werden zwar nicht getötet wenn man sie für einige Stunden in Serum bringt, das frei von Zucker und Sauerstoff ist Durch 40stündischen Aufenthalt in einem Gasgemische, das nur 5% O_2 enthielt, wurde die Hauptmenge der Tumorzellen aber abgetötet

Weiteres über den Kohlehydratstoffwechsel von Impfgeschwülsten

Durch diese Untersuchungen war also die Beziehung des Tumorwachstums zum Kohlehydratstoffwechsel in den Vordergrund des Interesses gerückt. Schon früher hatte RUSSEL[4]) gefunden, daß der Gewebsbrei von Mausetumoren Glukose (ebenso wie auch Lävulose und Maltose, nicht aber Galaktose, Laktose und Rohrzucker) zu verwerten vermag Französische Autoren[5]), die Stücke von Geschwülsten und normalen Geweben in zuckerhaltige Salzlösungen eingelegt und die Kohlehydratabnahme titrimetrisch bestimmt hatten, beobachteten bei zellreichen Geschwülsten einen stärkeren Zuckerverbrauch, als bei zellarmen Auch scheint ein Neoplasma im allgemeinen um so bösartiger zu sein, je reicher es an Glykogen ist[6]) Das Ehepaar CORI[7]) sowie auch japanische Autoren[8]) haben Hühner an einem Flügel mit Sarkom-Trockenpulver geimpft Nachdem die Geschwülste sich entwickelt hatten, wurde das aus dem tumorkranken Flügel abfließende venöse Blut mit dem Blute des normalen Flügels verglichen es erwies sich ärmer an Zucker, dagegen reicher an Milchsäure[9])

Die Befunde von WATERMAN in Amsterdam stehen mit denjenigen WARBURGS in Übereinstimmung. Durch Erhöhung des Calciumgehaltes der den Tumor umgebenden Ringerlösung wurde die Glykolyse gehemmt Insulin war ohne merklichen Einfluß Sehr interessant erscheint die Feststellung, daß durch Extraktion aus Tumoren eine thermostabile Substanz, eine Art »Koferment« gewonnen werden konnte, welche normale Gewebe zu erhöhter Glykolyse zu befähigen schien. Die Analogie zu den von EULER sowie von MEYERHOF studierten Hefe- und Muskelaktivatoren drängt sich da auf[10]).

---

[1]) O WARBURG, WIND und NEGELEIN, Klin Wochenschr 1926, S 829. — NEGELEIN, Biochem Zeitschr 1925, Bd 158, S. 121.

[2]) Während bei normalen Geweben die aërobe Glykolyse um sehr vieles schwächer ist, als die anaërobe, scheint sich bei Tumoren dieser Unterschied auszugleichen, vgl Louros (Frauenklinik Berlin), Münchener med. Wochenschr 1926, S. 53.

[3]) SILBERSTEIN, v. WITZLEBEN, RONDONI.

[4]) B R. G. RUSSEL, Brit Journ. of exper Pathol 1922, Vol 3, p. 51.

[5]) MAURIAC, BONNARD et SERVANTIE, Comp. rend. Soc. Biol. 1923, Vol. 88, p 706.

[6]) SOKOLEFF et CARTOTTO (Petrograd), Compt rend Soc Biol. 1923, Vol 89, p. 628

[7]) C F. CORI and G. T. CORI (Buffalo), Journ. of biol. Chem. 1925, Vol 65, p 397.

[8]) TADENUMA, HOTTA, HOMMA (Tokio), Biochem. Zeitschr. 1923, Bd 137, S 536.

[9]) Wenn HERTHA SCHUMACHER (Klin Wochenschr 1926, S. 497) in Embdens Laboratorium im Blute Normaler 0,011%iger Milchsäure, in demjenigen Karzinomkranker mit Lebermetastasen aber im Mittel 0,028% gefunden hat, so bleibt es zweifelhaft, ob dieses Plus auf Rechnung des Krebses oder der Funktionsstörung der Leber kommt.

[10]) N. WATERMAN, Arch néerland de Physiol. 1924, Vol 9, p. 573. — Nederlandsch. Tijdschr. v. Geneesk. 1925, Vol. 69, p. 577 (Ronas Ber Bd. 33, S. 845).

In diesen ganzen Gedankenkreis fügen sich die Beobachtungen SILBERSTEINS über Hemmung des Wachstums von Mäusetumoren durch Insulin ganz gut ein[1]. Bei mit Insulin behandelten Mäusen[2] gehen die Tumoren schlecht an und bleiben im Vergleiche zu denjenigen von Kontrolltieren weit zurück. Wurde Insulin ausgesetzt, so wurde innerhalb weniger Tage das Versäumte nachgeholt und die Geschwulste erreichten die Größe der Kontrollkarzinome. Man kann sich ganz wohl vorstellen, daß das Insulin unter Umständen hemmend auf die Kohlehydratdesintegration in den Geschwülsten wirkt. Die Befunde SILBERSTEINS sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben[3] und bedürfen noch der endgültigen Bestätigung.

Ich erwähne noch die Befunde K. GLÄSSNERS[4]. Während sich im Harne normaler Mäuse nach Einverleibung von Traubenzucker in die Schwanzvene niemals Milchsäure nachweisen ließ, fiel bei Karzinommäusen der Versuch positiv aus[5].

Glykolyse in menschlichen Tumoren

Nach WARBURGS Angaben gelten nun seine hochinteressanten Feststellungen nicht nur für das Flexner-Jobblingsche Rattenkarzinom, sondern auch für das Jensensche Rattensarkom, für das Roussche Hühnersarkom, sowie vor allem auch, was uns besonders interessiert für menschliche Karzinome. Es gelangten Haut-, Schleimhaut- und Drüsenkarzinome zur Untersuchung. Es ergab sich, daß das Epithel der menschlichen Karzinome stark glykolysiert und im Mittel pro Stunde 16% seines Gewichtes an Milchsäure liefert. Beim Übergange von anaeroben zu aeroben Bedingungen verschwindet die Glykolyse nicht, sondern bleibt zum größten Teile auch in einer Sauerstoffatmosphäre bestehen. Das Verhältnis $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ für menschliche Karzinome ist 3—3,5.

Anders verhalten sich dagegen gutartige menschliche Tumoren (wie Blasenpapillome, Nasenpolypen). In bezug auf anaerobe Glykolyse besteht kein wesentlicher Unterschied gegenüber bösartigen Geschwulsten. Gehen wir aber zu aeroben Bedingungen über, so tritt ein Unterschied auf. Das Verhältnis $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ ist für gutartige Tumoren nicht 3—4, wie bei bösartigen Tumoren, sondern 3 bis 4 mal kleiner, rund 1. Zwar glykolysieren auch die gutartigen Tumoren, wenn wir sie mit Sauerstoff sättigen und reicht auch die Atmung der gutartigen Tumoren nicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen. Aber das Verhältnis $\frac{\text{Spaltungsstoffwechsel}}{\text{Oxydationsstoffwechsel}}$ ist für gutartige Tumoren weit zugunsten des Oxydationsstoffwechsels verschoben. Pro Molekül veratmeten

[1]) F. SILBERSTEIN und Mitarb. (Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1925, S. 356, vgl. auch R. MUNZER und F. RUPP (Heidelberg), D. med. Wochenschr. 1925, S. 1113.

[2]) Um große Insulingaben verwenden zu können, wurden Substanzen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels beigebracht (wie Dioxyazeton, Glyzerinaldehyd, Brenztraubensäure, Milchsäure, welche die toxische Insulinwirkung abschwächen, ohne darum das Tumorwachstum zu beschleunigen.

[3]) R. BAUER und W. NYIRI, Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 32, S. 882. — RESSE und POOS, Klin. Wochenschr. 1925.

[4]) K. GLÄSSNER (Wien, Rainerspital), Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 39, S. 1868.

[5]) GLÄSSNER vermochte auch bei einer Anzahl karzinomkranker Menschen nach intravenöser Zufuhr 50%iger Zuckerlösung Milchsäure im Harne nachzuweisen. R. BAUER und NYIRI (Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 31, S. 856) bemerken demgegenüber, daß sie bei der quantitativen Analyse nach FÜRTH-LIEBEN vor und nach der Injektion von Traubenzucker nur kleine Mengen von Milchsäure (0,011—0,015 g) in den einzelnen Harnportionen gefunden haben, so daß von einem Anstieg der Milchsäureausscheidung nach Zuckerinjektion nicht die Rede sein könne. Die Tumorkranken sollen sich genau so wie normale Menschen verhalten.

Sauerstoff bilden die bösartigen Tumoren 3 bis 4 mal mehr Milchsäure als die gutartigen Tumoren.«

R. Bauer und Nyiri[1]) haben nun die Angaben Warburgs in bezug auf das Mausekarzinom vollkommen bestätigt, sie widersprechen ihnen jedoch energisch in bezug auf das menschliche Karzinom. Dabei gelangten neben den indirekten Methoden zur Ermittelung der Glykolyse und Milchsäurebildung durch manometrische Messung der durch Milchsäurebildung ausgetriebenen Kohlensäure, auch makrochemische Methoden zur Anwendung. Im übrigen wurden die Versuche insofern nach der Warburgschen Technik ausgeführt, als Gewebsschnitte in Ringer suspendiert zur Verwendung kamen. Warburg[2]) hält gegenüber R. Bauer seine Resultate vollkommen aufrecht.

Nachprüfungsversuche, die von P. Rona und W. Deutsch am pathologischen Institute der Berliner Charité ausgeführt worden sind, haben eine vollkommene Bestätigung der Warburgschen Resultate bezüglich des Menschenkrebses ergeben. Auch hat dieser z. B. Gelegenheit gehabt ein geschlossenes faustgroßes menschliches Blasenkarzinom zu untersuchen, das völlig frei von Bakterien war. Die manometrische Messung ergab nun auch hier, daß per Stunde ein Zehntel des Gewebsgewichtes an Milchsäure gebildet wurde. Warburg schließt also, daß »kein Grund besteht, den menschlichen bösartigen Tumoren hinsichtlich ihres Stoffwechsels eine Ausnahmsstellung zuzuweisen«.

Derartige Untersuchungen sind so subtiler Natur und von so vielerlei Faktoren (Bikarbonatkonzentration, Dicke der Schnitte, Versuchsdauer, bakterielle Infektion, regressive Vorgänge in den Tumoren usw.) abhängig, daß Diskrepanzen nur allzuleicht verständlich werden. Überdies dürfte aber auch noch ein bisher unbekannter Umstand existieren, der möglicherweise helfen könnte, diese Widersprüche zu erklären. R. Bauer hat Wert darauf gelegt, nicht-karzinomatöse Gewebe des karzinomkranken Individuums zur Kontrolle zu verwenden und hat auch in denselben eine intensive Glykolyse gefunden (z. B. Magenkarzinom und zugehörige normale Magenwand — oder Abdominaltumor und M. Rectus abdominis). Man wird freilich gut daran tun Muskelgewebe, das ja bezüglich seiner Milchsäurebildung eine Ausnahmsstellung einnimmt, als Kontrollobjekt ganz auszuschalten. — Neue Untersuchungen, die Dische und László[3]) kürzlich in meinem Laboratorium ausgeführt haben, lehren, daß zum mindesten beim Mäusekarzinom auch die nicht karzinomatösen Lebern und Nieren der Tumormäuse bedeutend erhöhte Glykolyse aufweisen. Es wurde gezeigt, daß die Lebern von Mäusen schon vom 6. Tage nach der Überimpfung von Karzinome eine Steigerung ihrer glykolytischen Fähigkeit aufweisen, und zwar sowohl in bezug auf Traubenzucker, der ihnen von außen zugeführt worden ist, als auch anscheinend in bezug auf ihr eigenes Glykogen[4]).

Auftreten freier Milchsäure und Fehlen von Salzsäure im Magensafte.

Im Zusammenhange mit den erörterten Problemen bietet eine Stoffwechselanomalie ein besonderes Interesse, nämlich die Veränderungen des Magensaftes: Das Fehlen der freien Salzsäure einerseits, das Auftreten von Milchsäure darin andererseits wird mit Recht als ein Frühsymptom des Magenkrebses angesehen[5]).

---

[1]) R. Bauer und W. Nyiri (Wiedener Krankenhaus in Wien); Wiener klin. Wochenschr. 1925, Nr. 31, S. 853, Nr. 32, S. 881; Nr. 44, S. 1188. — Entgegnung Warburgs ebenda.

[2]) O. Warburg, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 50, S. 2396.

[3]) Z. Dische und D. László, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 175, S. 412.

[4]) Auch N. Waterman, Amsterdam (Brit. Journ. of exper. Pathol. 1925, Vol. 6, p. 300) hat gefunden, daß die normale Niere glykolysiert. Das von der Norm abweichende Verhalten von Tumorzellen bei der Glykolyse beruhe auf einem größeren Gehalte an »Aktivator« (insulinartige Substanz??), der aber in allen Geweben enthalten und nicht spezifisch sei. Normale Zellen sollen durch eine erhöhte Bildung von Aktivator den Charakter von Tumorzellen erhalten.

[5]) **Literatur über den Einfluß des Magenkarzinoms auf die Magenverdauung:** A. Schmidt, v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwech., 2. Aufl. 1907, Bd. 2, S. 356 bis 360.

Man pflegte das Auftreten der Milchsäure durch abnorme bakterielle Zersetzungsvorgänge und durch das Versiegen der normalen Salzsäuresekretion zu erklären.

Neue Untersuchungen[1]) lassen es aber denkbar erscheinen, daß die Dinge ganz anders liegen. Wurde die Trennung des Mageninhaltes bei Magenkarzinom in die festen Bestandteile und Mikroorganismen einerseits, in ein bakterienfreies Filtrat andererseits vorgenommen, so erwiesen sich die Mikroorganismen einschließlich der vielgenannten »langen Bazillen« als unfähig, Milchsäure zu produzieren. Die Anhäufung dieser letzteren im Magensafte könnte auf die Wirkung eines von den Karzinomzellen selbst gebildeten glykolytischen Fermentes zu beziehen sein, dessen Tätigkeit vielleicht gar nicht die Unversehrtheit und das Leben der Geschwulstzellen zur Bedingung hat. Die Stagnation des Mageninhaltes, wie sie ja beim Krebse ganz gewohnlich ist, müßte die Anhäufung der Milchsäure begünstigen.

Was nun weiter die Verminderung der Salzsäure im Magensafte betrifft, war man fruher allgemein der Ansicht, es handle sich dabei ausschließlich um eine Verminderung der Salzsäureausscheidung im Magen, wahrend man in neuerer Zeit dahinter gekommen ist, daß auch die Bindung der Salzsäure durch Bestandteile des Mageninhaltes wesentlich in Betracht gezogen werden muß Daß in vielen Fällen ein Katarrh der Magenschleimhaut eine wesentliche Rolle spielt, kann nicht wohl bestritten werden, andererseits wird aber auch betont, daß sich ein solcher Katarrh nicht früh genug entwickelt und nicht schnell genug ausbreitet, um das Fehlen freier Säure im Anfangsstadium der Entwicklung zirkumskripter Tumoren ausreichend erklären zu können Daß auch Karzinome, die außerhalb des Magens sitzen, zu einem Versiegen der Säuresekretion fuhren können, wird uns insofern nicht wundern dürfen, als wir wissen, daß diese Erscheinung bei den verschiedensten schweren Krankheiten, bei Kachexien und Anämien haufig vorkommt. Was die Neutralisation der bereits ausgeschiedenen Salzsäure betrifft, kommt dabei ihre Bindung durch von der Oberflache des Magenkrebses abgesonderten Geschwulstsaft in Betracht[2]) Bekanntlich exulzerieren Magenkarzinome sehr schnell, im Magensaft auftretende Nukleoalbumine konnen zerfallenden Zellen entstammen, und zwar soll der bei der Salomonschen Magenkarzinomprobe auf Zusatz von Eßbachschem Reagens entstehende Niederschlag zum größten Teile aus solchen (sowie aus Purinbasen) bestehen Derartige Eiweißsubstanzen können offenbar bei der Bindung der Salzsäure beteiligt sein[3]).

Auf Grund der Arbeiten FRIEDRICH MULLERS[4]) und seiner Schüler sowie der früher erörterten Vorstellungen konnte man aber auch daran denken, daß die Verdauung im Magen bei Vorhandensein eines Karzinoms weiter geht als im normalen Magen, und daß die fortschreitende Zerlegung der Proteide in Polypeptide und Aminosäuren die Menge der freien, die Salzsäure bindenden Aminogruppen vermehrt, dadurch aber auch gleichzeitig die Menge der freien Salzsäure herabsetzt

Die hämolytische Wirkung des Magensaftes beim Karzinom ist durchaus keine so geheimnisvolle Sache, als es auf den ersten Blick den Anschein hat. Die hämolytisch wirksame Substanz dürfte nämlich nichts anderes als Ölsäure sein, welche dem Fette des zerfallenden Karzinomgewebes entstammt, wie denn überhaupt aus dem Fette zerfallender Organe hämolytisch aktive Substanzen mehrfach isoliert werden konnten[5]).

---

[1]) B. MENDEL und W. ENGEL (Berlin), Klin. Wochenschr. 1925, S 119 und Arch. f Verdauungskr. 1925, Bd. 34, S. 370.

[2]) Vgl O REISSNER, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 44, S 71, vgl. dort die Literatur

[3]) K. REICHER (Klinik A. Schmidt), Arch. f. Verdauungskr 1906, Bd. 12, S. 207.

[4]) Vgl CH. P. EMERSON, Deutsch. Arch f. klin. Med. 1902, Bd. 72, S 415

[5]) KÜLLMANN, Berliner klin. Wochenschr. 1904, S. 190. — E. GRAFE und W. ROHMER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100, S 597.

Serologische Forschungen.

Ich muß nun, wenn ich nicht darauf verzichten will, vor Ihnen ein einigermaßen abgerundetes Bild des gegenwärtigen Standes der Biochemie der Neubildungen zu entwerfen, Sie wohl oder übel auf das heikle Gebiet der Serodiagnostik der Tumoren hinübergeleiten[1]).

Freund-Kaminersche Zellreaktion

Am meisten Interesse in dieser Richtung scheint mir eine Beobachtung zu verdienen, welche einerseits ERNST FREUND und GISA KAMINER[2]), andererseits CARL NEUBERG unabhängig voneinander gemacht haben. Dieselbe besagt, daß normales Serum befähigt ist, Krebszellen zur Auflösung zu bringen, während dieses Vermögen dem Serum Krebskranker abhanden gekommen ist. Die Erstgenannten gehen derart vor, daß Stücke frischer Tumoren zerkleinert, sodann in einem Preßtuche unter Wasser, das 0,6% Kochsalz und (zum Zwecke der Antisepsis) überdies 1% Fluornatrium enthält, ausgedrückt werden. Dabei bleiben Bindegewebsstränge und Blutgefäße zurück, während die Zellen größtenteils unbeschädigt durch die Poren des Tuches hindurchtreten. Aus der so erhaltenen Zellaufschwemmung werden die Zellen durch Zentrifugieren gesammelt, man bringt sodann in kleine, mit einem Gummistöpsel verschließbare Eprouvetten je 10 Tropfen Serum und einen Tropfen Zellaufschüttelung, fügt einen Tropfen 0,5%iger Fluornatriumlösung hinzu und mischt gut durch. In einem Tropfen dieser Mischung wird nun mit Hilfe einer Thoma-Zeißschen Zählkammer (wie man sie zur Zählung der roten Blutkörperchen zu gebrauchen pflegt) die Anzahl der Zellen ermittelt, sodann wird die Eprouvette 24 Stunden lang im Brutschranke bei 40° belassen und durch eine abermalige Zählung festgestellt, ob in der Menge der vorhandenen Zellen eine wesentliche Abnahme erkennbar ist

Es ergab sich nun, daß bei den Versuchen mit dem Serum nicht karzinomatöser Menschen die Mehrzahl der Zellen zugrunde ging, während dieses Vermögen dem Serum Krebskranker abhanden gekommen war, bzw. konnte die Gegenwart einer die Karzinomzellen schützenden Substanz darin nachgewiesen werden. »Bedenkt man, mit welch erschreckender Raschheit Metastasen durch Zellverschleppung bei karzinomatösen Individuen zustande kommen können, und vergleicht damit, wie andererseits in wenigen Tagen nach Impfung eines nußgroßen Tumorstückes in einen nichtdisponierten Organismus derselben Tierspezies die Zellen total verschwunden sind, so liegt die Annahme nahe, daß in der Gewebsflüssigkeit der verschiedenen Organismen eminent karzinomzerstörende bzw. erhaltende Substanzen vorhanden sein müssen[3]) Die Bestätigung dieser Annahme durch das Experiment ist nun sicherlich ein an sich sehr interessantes und wertvolles Resultat Der Träger der für Karzinomzellen deletären Wirkung des normalen Serums soll eine in Äther lösliche Substanz von saurem Charakter sein.

Eine andere Frage ist es, ob die Reaktion als streng spezifisch angesehen und ob eine Karzinomdiagnose auf dieselbe basiert werden

---

1) **Literatur über Serumreaktionen bei malignen Tumoren:** E RANZI, Handb. d. Techn. u Method. d Immunitätsforsch. 1911, 1. Ergänzungsbd, S. 592—624.

2) E FREUND und G. KAMINER, Biochem Z. 1910, Bd 26, S. 312 und Wiener klin. Wochenschr. 1910, S. 378, 1220 — C NEUBERG, Biochem Z. 1910, Bd 26, S. 344.

3) E. FREUND und G. KAMINER, Biochem Z. 1910, Bd. 26, S. 313, 1924, Bd 149, S. 245. — KORITSCHONER und MORGENSTERN (Lab von Freund) ebenda 1920, Bd. 104, S. 259. — E FREUND und G. KAMINER, Biochem. Grundlagen der Disposition für Karzinome. Verl J. Springer 1925.

kann Eine Reihe von Nachprüfungen[1]) beantwortet, soviel ich sehe, diese Frage dahin, daß der Reaktion ein die klinische Diagnose ergänzender und unterstützender, jedoch nicht ausschlaggebender Wert beizumessen ist; sie kann zweifellos unter Umständen auch bei malignen Neubildungen negativ und bei anderen Krankheitsprozessen positiv ausfallen.

Weiteres über E. Freunds Anschauungen

E FREUND hält sich für berechtigt, die in normalem Serum sowie auch in normalen Organen enthaltene karzinomlösende Substanz als eine »gesättigte Dikarbonsäure-Verbindung« anzusehen Er bezeichnet dieselbe als »Normalsäure« Verschiedene Schädigungen der Gewebe (wie z B Teereinwirkung, Nachbarschaft eines Ulcus ventriculi oder cruris) sollen den Gehalt der Gewebe an Normalsäure herabsetzen und dadurch eine Prädisposition zum Karzinom schaffen. Die im Karzinomserum enthaltene, die Karzinomzellen schützende Substanz soll dagegen »ein Nukleoglobulin sein, das sich durch einen speziellen Gehalt an Kohlehydrat und einer ungesättigten Fettsäure vom normalen Nukleoglobulin unterscheidet« Die Thymus soll durch ein andere Gewebe überragendes Zerstörungsvermögen gegenüber Karzinomzellen ausgezeichnet sein, die Altersdispositon zu Krebs aber auf die verminderte Erzeugung der Normalsäure auf dem Wege der Thymus zu beziehen sein Säuglingsblut soll 20mal mehr Normalsäure enthalten als das Blut Erwachsener.

Weitere Beobachtungen FREUNDS beziehen sich auf Fällungsreaktionen Er sagt, »daß wässerige Extrakte von Karzinomtumor mit Karzinomserum Trübungen ergeben. Die Trübungen sind spezifisch, da Sera anderer Kranken, insbesondere auch Sarkomkranker solche Trübungen mit Karzinomextrakt nicht nur nicht hervorrufen, sondern sogar lösen«.

Weitere Versuche schließlich betreffen das selektive Aufnahmsvermögen von Nährstoffen durch Tumorzellen »Wenn man Karzinom und Sarkomzellen getrennt, aber in völlig gleichen Nährlösungen, in denen ihnen Kohlehydrate, Pepton, Nuklein und Lezithin zur Verfügung stehen, einige Stunden beläßt, dann kann man einwandfrei feststellen, daß im Gegensatze zum Verhalten normaler Zellen die Karzinomzellen hauptsächlich Kohlehydrate, die Sarkomzellen hauptsächlich Pepton anziehen und in sich festlegen« — Glykogen wird angeblich von Karzinomserum verzuckert, bleibt aber im Normalserum unverändert, bei Gegenwart von Extraktsäure aus Karzinomen soll aber Glykogen auch von normalem Serum verzuckert werden.

Viele der vorstehenden Behauptungen E FREUNDS sind durchaus hypothetischer Art, für andere ist ausreichendes experimentelles Material zum mindesten nicht veröffentlicht worden. Es wäre mir sicherlich erfreulich, wenn systematische Nachprüfung und Weiterführung manche dieser Gedankengänge und Anregungen, denen E FREUND mit unermüdlichem Eifer und Hingabe so viele Jahre redlicher Arbeit gewidmet hat, schließlich zu Ehren bringen würde[2]).

---

[1]) E RANZI, l. c, S 613. — ARZT, STAMMLER, Chirurgenkongreß 1911. — SCHMORL, Mikrobiologenkongreß 1911. — R KRAUS, E v GRAFF, E. RANZI, Wiener klin. Wochenschr 13 Juli 1911, weitere **Literatur** bei C. STERNBERG (l. c. S 21—22). Arbeiten von ISHIWARA, FRANKENTHAL, NATHER und ORATOR, HERLY; ferner SCHMITZ, Amer Journ Obstetrics, Gyn. 1924, Vol. 7, p 449. — KNIPFER, Neoplasmas 1922, Vol. 1, p. 177. — U. MELLO (Compt rend. Soc. biol. 1913, Vol. 74, p. 231) hat bei Pferden mit malignen Tumoren die Reaktion im Serum zwar nicht absolut spezifisch, aber doch von diagnostichem Werte gefunden

[2]) Am schwersten fällt es mir, E FREUNDS eigenartigen Gedankengängen dort zu folgen, wo er den Darminhalt für die Erklärung des Krebsproblemes heranziehen will. »Im Darme eines zu Karzinom Disponierten besteht eine Änderung, derzufolge . . . . . aus Palmitin nicht mehr oder in geringem Maße eine gesättigte Dikarbonsäure entsteht, die als Grenzschutz gegen Karzinom verwendet wird, sondern mehr oder weniger einer ungesättigten Dikarbonsäure, die im Serum aufgenommen durch Verkuppelung mit Euglobulin und Kohlehydrat das spezifische Karzinom-Nukleoglobulin erzeugt Das Nukleoglobulin wird von Normalzellen nicht aufgenommen An Stellen aber, wo bei chronischen Reizzuständen ein zu intensiver lokaler Verbrauch an Normalsäure existiert, entsteht schießlich ein Mangel derselben in der Zelle. Die

Man hat beim Studium der Geschwülste auf vielerlei serologische Reaktionen weitgehende Hoffnungen geknüpft, die sich leider nur zum geringsten Teile erfüllt haben. Ich nenne z. B. die auf Veränderung der Oberflächenspannung beruhende Meiostagmin-Reaktion ASCOLIS, den anaphylaktischen mperatursturz nach H. PFEIFFER, Hämolysin-, Agglutinin-, Präzipitin- und Komplementablenkungsmethoden, Ausflockungsmethoden (ähnlich der Sachs-Georgischen Syphilismethode); das Studium antitryptischer und antilipatischer Wirksamkeit. Ich muß Sie diesbezüglich auf die serologischen Handbücher verweisen [1]). Man kann nur hoffen, daß vielleicht gerade hier geduldiger Forschung noch große Erfolge blühen mögen. Das Sprüchlein, daß es mehr Dinge zwischen Himmel und Erde gibt, als sich unsere Schulweisheit träumen läßt, ist auch auf diesem Gebiete nur allzuwahr.

Verschiedene serologische Reaktionen

Nur eine Immunitätsreaktion bei Geschwülsten möchte ich noch kurz berühren Ich meine die so viel diskutierte Abderhaldensche Abwehrreaktion, die auf einem gesteigerten tryptischen Verdauungsvermögen des Serums von Tumorträgern beruht »Wir wissen,« sagt Abderhalden in seiner einschlägigen Monographie [2]) daß bösartige Geschwülste einerseits in ihr Muttergewebe hinein wuchern und dabei Zellen zugrunde gehen; ferner zerfallen Geschwulstzellen selbst leicht. Der Versuch mußte erweisen, ob es möglich ist, bei Geschwulstträgern im Blutserum Wirkungen nachzuweisen, die durch die Annahme von auf Proteine der betreffenden Geschwulstgewebe eingestellte Fermente erklärt werden könnten. Es sind im Laufe der Zeit eine sehr große Anzahl von derartigen Untersuchungen mit bestem Erfolge durchgeführt worden.« — Ein beigefügtes Literaturverzeichnis enthält etwa 40 Publikationen aus den Jahren 1913 und 1914 »Die Ergebnisse waren so überzeugend und beweisend, daß es mir unverständlich geblieben ist, weshalb die festgestellte Reaktion nicht häufiger zur Frühdiagnose insbesondere von Karzinom herangezogen worden ist. Unsere Beobachtungen konnten von einer ganzen Reihe von Forschern bestätigt werden. Auch auf diesem Gebiete liegen die Verhältnisse so, daß in nicht wenigen Fällen das Ergebnis des Dialysierverfahrens oder das der optischen Methode mit der klinischen Diagnose in Wiederspruch stand Der operative Eingriff oder die Sektion wiederlegte die letztere und bestätigte unseren Befund Häufen sich solche Feststellungen, dann wird es gewiß verständlich, wenn mehr und mehr die Gewißheit heranreift, daß der von mir aufgefundenen Reaktion auch eine praktische Bedeutung zukommt.« —

Die Abderhaldensche Reaktion

Ich gestehe, daß mir die Annahme eines gesteigerten Gehaltes an tryptischen (wenn auch vielleicht nicht gerade spezifisch eingestellten) Fermenten im Serum von Tumorträgern als ausreichend begründet erscheint So geht z. B. auch aus einer neuen Arbeit aus dem Laboratorium von Schmitz [3]) folgendes hervor. Wird das Fibrin aus normalem menschlichen Blute in normales Serum gebracht, so verschwindet unter gewissen Versuchsbedingungen weder das Fibrin, noch läßt sich eine Anreicherung des Serums an nicht koagulierbarem Stickstoffe nachweisen Dagegen besitzt das Serum von Tumorträgern anscheinend die Fähigkeit, Fibrin aus normalem menschlichen Blute abzubauen — Andere freilich sind anderer Meinung, verhalten sich der Abderhaldenreaktion und ihrer Spezifität gegenüber durchaus

Zelle hat dadurch nicht mehr die souveräne Selektionsfähigkeit und das krankhafte Karzinom-Globulin wird aufgenommen .. dadurch ist eine krankhafte Zelle entstanden«

Es muß festgestellt werden, daß für jedes einzelne Glied dieser langen Hypothesenkette der experimentelle Beweis noch ausständig ist.

[1]) Vgl. auch O. v. FÜRTH, Probleme I, 1912, S. 559—563, 566—567. — G. H. WELLS l. c. p. 582—588.

[2]) E. ABDERHALDEN, Die Abderhaldensche Reaktion (5. Aufl. der »Abwehrfermente«). Berlin, I. Springer 1922, S. 86—88.

[3]) H. J. FUCHS (Breslau), Klin. Wochenschr 1925, S. 2350

skeptisch und es bleibt vorläufig nichts übrig, als die Frage als eine noch unentschiedene zu bezeichnen[4]).

Andere chem Veränderungen des Blutes bei malignen Tumoren

In bezug auf chemische Veränderungen des Blutes bei bösartigen Geschwulsten ist noch sehr vielerlei behauptet worden[1]) Leider ist hier, wie so vielfach in der Biochemie, die Menge der gewonnenen Erkenntnisse der Unmenge von Analysenzahlen umgekehrt proportional. Wenn wir z. B. hören, daß beim Karzinom die Gesamtmenge der Serumeiweißkörper vermindert, die Menge der Globuline aber im Verhältnis zu den Albuminen vermehrt sein kann, so ist dies sicherlich nicht als etwas Spezisches zu betrachten, denn man beobachtet dergleichen vielfach bei Unterernährung und chronischen Kachexien der verschiedensten Art. Damit und mit dem öfter beobachteten hohen Fibringehalte dürfte die größere Sedimentierungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen zusammenhängen. Auf eine verminderte exkretorische Kapazität der Nieren deutet eine öfters (keineswegs immer) gefundene Zunahme des Rest N, des Harnstoffes, Kreatinins und der Aminosäuren[2]). Ein häufig wiederkehrender Befund ist eine Zunahme der titrierbaren Blutalkaleszenz und eine entsprechende Abnahme der Wasserstoffionen-Konzentration im Blute, Serum, sowie im Blut-Dialysate. Die Milchsäureproduktion in den Tumoren hätte eigentlich das Gegenteil erwarten lassen. Mit der Zunahme der Blutalkaleszenz könnte die beobachtete erhöhte Dispersität der Blutkolloide zusammenhangen. Der Phosphorquotient (d i die Relation $\frac{\text{mg } P_2O_5 \text{ in 10 ccm Blut}}{\text{Zahl der Blutkörperchen in Millionen}}$) erscheint erhöht, der Kalkspiegel eher vermindert u. dgl. m.

Heilserum gegen Krebs.

Wir wollen nunmehr noch einen Streifblick auf jene Seite des Geschwulstproblems werfen, welche die größten Hoffnungen und vielleicht auch die größten Enttäuschungen in sich birgt: Ich meine die Frage der Immunisierung gegen maligne Neoplasmen

Man hat auf sehr verschiedenen Wegen eine solche Immunisierung zu erzielen erhofft Schon der Däne Jensen, dessen Arbeiten über das transplantable Mäusekarzinom mit Recht fur klassisch gelten, hat den Versuch gemacht, ein Heilserum gegen Karzinom herzustellen. Er hat Kaninchen mit steigenden Mengen von zerstoßenen Krebsmassen vorbehandelt und nun die Wirkung des so gewonnenen Serums an Tumormäusen versucht. Er sowohl wie v. Leyden und Blumenthal und andere, welche Versuche ahnlicher Art ausgeführt haben, sahen in manchen Fallen eine Rückbildung oder doch einen Wachstumsstillstand der Tumoren eintreten. Doch sind die Erfolge weder zahlreich noch regelmaßig genug, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu konnen. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß die Hoffnungen gerade in dieser Richtung in letzterer Zeit ziemlich herabgeschraubt worden sind Auch die theoretisch sicherlich berechtigten Versuche, eine spezifische Karzinombehandlung auf die »Epitheliotoxine« v Dungerns zu basieren (d. h. auf die Gewinnung zytolytischer, speziell gegen Epithelien eingestellter Sera, die durch Vorbehandlung von Tieren mit Epithelinjektionen gewonnen worden waren), haben zu keinem praktischen Resultate gefuhrt. Abderhalden[3]) hat geraten, Krebsserum

[4]) Vgl. C Oppenheimer, Die Fermente, 5. Aufl. 1925, S. 1079 — G. H. Wells, l. c. 1925, p. 582—583.

[1]) **Literatur über chemische Blutveränderungen bei Tumoren:** H G Wells, p 572–574, 577.

[2]) Eine Abnahme des »Coéfficient azotémique« i. e. der Relation $\frac{\text{Harnstoff N}}{\text{Ges. N}}$ im mit Trichloressigsäure enteiweißten Blute (beim Gesunden 0 6, bei Karzinom 0 2—0·4) ist auf eine Verschiebung durch ein vom Tumor erzeugtes ereptisches Ferment bezogen worden (?). Loeper, Thiry et Thonnett, (Progrès méd. 1920, Vol. 47.

[3]) E. Abderhalden, Fermentforsch. 1914, Bd. 1, S. 76.

zur Behandlung menschlicher Karzinome in der Weise herzustellen, daß einem Pferde Krebsemulsion subkutan injiziert wird. Dann zeige das Blutserum desselben einen Gehalt an »Abwehrfermenten«. Doch sei die Wirkung eine hochgradig spezifische. Man solle daher also womöglich einen Teil der dem Tumorträger selbst exzidierten Geschwulst zur Herstellung des Antikarzinomserums benutzen.

Um so mehr Interesse beanspruchen Versuche in anderer Richtung, denen der Gedanke der Impfung mit »abgeschwächtem Virus« zugrunde liegt. Ein solches stellen, nach EHRLICHS[1]) Beobachtungen, hämorrhagische Mäusetumoren dar, die nur in den seltensten Fällen zu einer Weiterimpfung geeignet sind. Durch Vorbehandlung mit diesem abgeschwächten Virus gelang es nun EHRLICH, bei Mäusen eine Immunität in 60 bis 90% aller Fälle zu erzielen, während die Impfung bei den Kontrolltieren in einem ungefähr ebenso großen Prozentsatze positiv ausfiel. Das ist ein großer und positiver Erfolg, der auch von BASHFORD u. a. bestätigt worden ist. UHLENHUTH ist eine Immunisierung dadurch gelungen, daß er Tumorgewebe, in eine Fischblase eingeschlossen, Tieren intraperitoneal eingeführt hat. F. BLUMENTHAL fand Tumor-Autolysate befähigt, Rattentumoren zum Rückgang zu bringen.

Daß man der Versuchung, die im Tierexperimente gemachten Erfahrungen auf Menschen zu übertragen, nicht widerstehen konnte, ist selbstverständlich; es liegen bereits einige ermutigende Resultate vor, doch sind diese Dinge viel zu neu und viel zu schwer zu beurteilen (schon deswegen, weil regressive Veränderungen, ja sogar Vernarbungs- und Heilungsvorgänge beim Krebse auch spontan vorkommen können), als daß es heute möglich wäre, sich darüber ein klares Urteil zu bilden[2]).

So ist z. B. aus Manila über Versuche berichtet worden, wo Krebspatienten (ähnlich wie dies bereits früher im Heidelberger Samariterhaus geschehen war) größere Mengen ihrer eigenen Tumorsubstanz subkutan injiziert erhielten, ohne irgendwelche wahrnehmbare Schädigung dadurch zu erleiden und wo die Injektion angeblich eine Erweichung und ein Verschwinden der Tumormassen zur Folge hatte. Einem Filippino, bei dem nach Operation eines Wangenkrebses ein Rezidiv aufgetreten war, wurde Krebsvakzin (also ein Teil seines eigenen Tumors) injiziert; daraufhin soll die krebsige Infiltration verschwunden und der Patient nach einem Jahre frei von Krebs gewesen sein[3]). C. LEWIN hat auf Grund der Versuche des Berliner Krebsinstitutes empfohlen, Autovakzinationsbehandlung auch beim menschlichen Karzinom zu versuchen.

Immunisierung durch normale Gewebsteile.

Höchst interessant ist nun die Erkenntnis, daß eine gewisse relative Immunität gegen Neoplasmen nicht nur durch Vorbehandlung mit Tumorgewebe, sondern auch mit normalen Gewebsteilen erzielt werden kann. Es liegen Beobachtungen dieser Art von SCHÖNE, BASHFORD, MICHAELIS, LEWIN, FICHERA[4]), WOGLOM[5]) vor, die sich größtenteils auf die Vorbehandlung von Mäusen mit Embryonen, Hautstücken, Leberzellen, Milz und Blut von derselben Tiergattung beziehen. Es scheint, daß normalen Zellen wirklich ein gewisser Grad immunisatorischer Schutzkraft innewohnt, die sich aber sicherlich innerhalb enger Grenzen hält.

---

1) Vgl. die ältere **Literatur** bei M. JACOBY, Einführung in die experimentelle Therapie, Verl. J. Springer, Berlin 1910, S. 108–114.

2) Vgl. G. FICHERA, Tumori II., Therapia, Turin 1911.

3) A. F. COCA und P. K. GILMANN, Philippine Journ. of Science 1909, Bd. 4, S. 391.

4) FICHERA l. c.

5) W. H. WOGLOM (Imperial Cancer Research. Fund, London), Journ. of experim. Med. 1910, Bd. 12, S. 29, vgl. dort die **Literatur**.

(So konnte APOLANT[1]) die Angabe, daß es gelinge, durch Injektion der körpereigenen exstirpierten Milz eine Tumorimmunität zu erzielen, nicht bestätigen.) Bei Mäusen scheint die Injektion lymphoider Zellen in großen Mengen imstande zu sein, unter Erzeugung einer allgemeinen Lymphozytose das Angehen transplantierter Tumoren hindern zu können[2]). Ja es ist sogar gelungen, durch Injektion von Milzbrei bei Sarkomratten das völlige Verschwinden von Tumoren zu erzielen[3]). Auch Autolysate aus Gewebsteilen von Embryonen sollen wirksam sein, ebenso wie auch Extrakten aus verschiedenen Geweben angeblich die Fähigkeit innewohnt, bei subkutaner Injektion die Immunität von Tieren gegen Karzinom zu erhöhen[4])

Einwirkung verschiedener chemischer Faktoren auf das Wachstum von Geschwulsten.

Man hat im Laufe der Zeit unzählige chemische[5]) Faktoren kennen gelernt, welche geeignet erscheinen, das Wachstum von Impftumoren zu begunstigen oder zu hemmen,

Was zunächst den Einfluß der Ernährung betrifft, sollen bei Fütterung von Ratten mit Kasein und Speck die Geschwülste langsamer wachsen, als wenn Glukose oder Laktose dem Futter reichlich zugefügt wird. Durch Phlorıdzin bei gleichzeitiger Kohlehydratkarenz konnte eine Rückbildung von Tumoren erzwungen werden[6]). Tryptophanfreie Ernahrung, auch wenn sie Marasmus herbeiführt, vermag das Wachstum von Rattentumoren nicht zu hemmen, wohl aber angeblich der Mangel an Lysin Vitaminreiche Kost ist begreiflicherweise dem Geschwulstwachstum im allgemeinen günstig (Doch vermochte Mangel an Vitamin A das Wachstum menschlicher Tumoren nicht zu hindern) Hühnersarkome wuchsen bei normal genährten Tieren besser, als bei solchen, welche mit poliertem Reis genahrt wurden und infolgedessen an Vitamin B Mangel litten. — Parenterale Glukosezufuhr fördert das Wachstum von Teerkarzinomen bei Kaninchen[7]).

Daß (nach den Versuchen von ROBERTSON) Cholesterinzufuhr das Wachstum von Geschwülsten fordern, Lezithin aber hemmen soll, habe ich schon fruher (Vorl. 39) erwähnt. Doch sind Versuche, das Wachstum von Rattentumoren durch cholesterinarme Ernährung zu hindern, resultatlos geblieben. Man hat die größere Disposition des Alters für Karzinom geradezu auf geanderte Verteilung des Cholesterins (Anhaufung im Fettgewebe!) zurückfuhren wollen[8]).

Was die Wirkung anorganischer Ionen betrifft, wird angegeben, daß Kaliumzufuhr das Wachstum von Mäusetumoren etwas fördere, Kalziumzufuhr aber einen hemmenden Einfluß ausube (GOLDZIEHER und ROSENTHAL). Merkwürdig ist eine Angabe[9]), derzufolge intramuskuläre Zufuhr von Magnesiumsulfat eine rapide Verkleinerung von Knochen- und Hautmetastasen nach Brustkrebs mit Besserung des Allgemeinbefindens bewirkt haben soll

Daß man es nicht unterlassen hat, den Einfluß von »Hormonen« auf das Tumorwachstum zu studieren, liegt auf der Hand. Bezüglich der Geschlechtsdrüsen lauten die Angaben widersprechend[10]). Das Wachstum soll durch Hypophysen-

---

[1]) APOLANT und MARKS, Zeitschr. f Immunitatsforsch. 1911, Bd. 10, S. 153.

[2]) MURPHY und Mitarb. (Rockefeller-Inst. N. Y.), Journ. of exper. Med. 1921, Vol. 33, p. 315.

[3]) E. G. OSER und E E PRIBRAM, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1913, Bd 12, S. 295.

[4]) G. L RHODENBURG, F. D. BULLOCK and P. J. JOHNSTON (New York), Arch. of intern. Med. 1911, Vol. 7, p. 491.

[5]) **Literatur über die Einwirkung chemischer Faktoren auf das Wachstum von Tumoren:** H. G WELLS l. c. p 580—581 — F. BLUMENTHAL, Über d. Wachst bösart Geschw. Med Klinik 1924, Nr. 17.

[6]) St. R BENEDICT and LEWIS (Cornell. med. School), Proc. Soc. Exp. Biol 1919, Vol. 11, p. 134

[7]) P. RONDONI (Mailand), Klin. Wochenschr. 1926, S. 465.

[8]) B. ROBERTSON, »The Chemical Basis of Growth and Senescence«, Lippincott 1923.

[9]) REDING ET DUSTIN (Brüssel), Compt rend. Soc biol. 1923, Vol. 88, p. 301.

[10]) Nach T. ASADU (Fukuoka, Ronas Ber. 31, S. 739) soll eine Herabsetzung der Geschlechtsdrüsenfunktion das Wachstum von Karzinomen begünstigen; im gleichen

präparate gefördert, durch Schilddrüse und Thymus gehemmt werden[1]. Auch abgebaute, abiurete Organpräparate (Aberhaldens »Optone«) wirken im gleichen Sinne. Adrenalin-Injektionen in der Umgebung des Tumors wirken hemmend auf das Wachstum, vermutlich infolge der lokalen Anämie

Höchst interessant ist die Entdeckung von NEUBERG[2]) und seinen Mitarbeitern, daß komplexe Schwermetallverbindungen tumoraffine Substanzen sind. Schon wenige Minuten nach der intravenösen Injektion sind die Gefäße des Tumors enorm injiziert und dieser beginnt unter den Erscheinungen einer mächtig gesteigerten Autolyse zu zerfallen Schon nach einer Viertelstunde kann unter Umständen Flüssigkeitsansammlung in sackartigen Hohlräumen in den Tumoren wahrgenommen werden A. v. WASSERMANN und D. v. HANSEMANN[3]) ist es gelungen, durch intravenöse Injektion von Selen-Eosin bei Mäusetumoren spezifische Heilwirkungen zu erzielen. Jedoch auch organische Kolloide der verschiedensten Art wie Kasein und Hirudin können Mäusetumoren im Sinne der Ödematisierung und Wachstumsbemmung beeinflussen[4]). LEO LOB glaubte auch beim menschlichen Karzinom mit Injektion von kolloidalem Kupfer einige Erfolge erzielt zu haben. Doch sind leider all die schönen Hoffnungen für die Therapie, die hier erwachsen sind — Gott sei es geklagt! — nicht in Erfüllung gegangen.

Einwirkung physikalischer Faktoren auf d Geschwulstwachstum

Ich möchte noch, wenn auch nur flüchtig, die Frage der Beeinflussung des Tumorwachstums durch physikalische Faktoren, wie fluoreszierende Stoffe, Radium und Röntgenstrahlen streifen.

Man hat (insbesondere dank den Arbeiten aus dem Institute TAPPEINERS in München) die mächtige Verstärkung kennen gelernt, welche die chemische Wirkung der Lichtstrahlen durch die Gegenwart fluoreszierender Stoffe erfahren kann, es ist nun recht beachtenswert, daß man bei manchen Fällen von Hautkarzinomen, welche mit Lichtbestrahlung nach Injektion fluoreszierender Lösungen in das Gewebe behandelt worden waren, Besserung, zuweilen sogar glatte Vernarbung erzielt hat[5]).

Eine unmittelbare Wirkung autolytischer Fermente tritt beim vitalen Zerfalle maligner Neubildungen zutage und da ist nun sicherlich die von NEUBERG und anderen (insbesondere im Berliner Krebsinstitute) beobachtete Tatsache von großem (auch praktischem) Interesse, daß autolytische Fermente in hohem Grade durch Radium aktivierbar sind[6]) Bekanntlich gelingt es unter Umständen, durch Radium eine Schrumpfung, Verflüssigung und teilweise Resorption von Karzinommassen zu erzielen.

ALFRED EXNER auf der Klinik Hochenegg in Wien (ebenso wie gleichzeitig London) beobachtete bereits im Jahre 1903 bei der Ein-

---

Sinne sprechen Untersuchungen aus F Blumenthals Institute (Auler) Dagegen hat BEATSON schon 1896 auf den anscheinend günstigen Einfluß der Exstirpation der Ovarien bei Brustkrebs hingewiesen.

[1]) D. ENGEL (Inst. f Krebsforsch. Heidelberg), Zeitschr f Krebsforsch 1923, Vol 19, p 339.

[2]) C. NEUBERG, W. CASPARI und H. LÖHE, D. med. Wochenschr. 1912, Nr 8, Berl. klin Wochenschr 1912, Nr 30.

[3]) A. v. WASSERMANN und Mitarb, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1.

[4]) M. S FLEISCHER and L LOB (St Louis), Journ. of. exper. Med 1914, Vol. 20, p. 503.

[5]) JESIONEK und H. v. TAPPEINER, D. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 82, S. 223

[6]) C. NEUBERG, Zeitschr. f Krebsforsch. 1904, Bd. 2, S. 171. — F. MEYER (Klinik Leyden), ibid. 1904, Bd. 2, S 261. — H. WOLFF, ibid. 1904, Bd 2, S. 265. — WOHLGEMUTH, Berliner klin Wochenschr. 1904, S. 709

wirkung des Radiums auf bösartige Geschwülste recht ermutigende Erfolge. So sah er z. B. ein krebsartiges Geschwür am Mundwinkel, ebenso wie ein Melanosarkom nach Radiumbestrahlung glatt vernarben. Auch einige Fälle von Speiseröhrenkrebs ließen nach Einführung von Sonden, deren Oliven Radium enthalten hatten, einen Rückgang der Neubildung immerhin deutlich erkennen [1].

So erzielte ferner APOLANT [2] beim experimentellen Mäusekarzinom schöne Erfolge, indem die Neubildungen unter Radiumbehandlung teils vollständig schwanden, teils an Umfang merklich abnahmen. London beobachtete nach Einführung von einem Milligramm Radium (das in einem Bombenröhrchen eingeschlossen war) in menschliche Krebsgeschwülste nach wenigen Tagen einen völligen Schwund der Karzinomzellen in einer das Radium umgebenden etwa 5 Millimeter dicken Schichte [3]. Nach den Erfahrungen des Chirurgen CZERNY kommen bei der Behandlung inoperabler Geschwülste neben den Radiumpräparaten auch andere radioaktive Substanzen (insbesondere das Aktinium) in Betracht [4]; ferner das Mesothorium und das Thorium.

Man kann sich die Wirkung des Radiums, wie NEUBERG und BLUMENTHAL meinen, etwa in der Art vorstellen, daß durch dasselbe zunächst ein Zerfall der Krebszellen und eine Abtötung eines Teiles der Zellfermente erfolgt, während das autolytische Ferment in seiner Wirkung nicht beeinträchtigt wird, vielmehr ungestört »sein Totengräberwerk vollführt«. Bei der Schmelzung des Karzinomgewebes treten reichlich Albumosen auf, welche allmählich einer weiteren Spaltung unterliegen [5].

Insbesondere auch bei Behandlung von Karzinomen des weiblichen Sexualapparates, sowie auch von Hautkrebsen hat sich, wie erst kürzlich RIEHL [6] hervorgehoben hat, das Radium ganz ausgezeichnet bewährt; (bis 90 % Heilungen). Ein hervorragender deutscher Frauenarzt, DÖDERLEIN, hat 1000 Fälle von Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane ohne Operation nur mit Radium behandelt und auffallend günstige Erfolge erzielt. Nach Einspritzung von Thoriumchlorid wurde im Ehrlichschen Institute eine rasche Rückbildung der Geschwülste bei Sarkomratten erzielt.

Wie alle diese Dinge zu erklären sind, ist eine andere Frage. Handelt es sich dabei um eine direkte Aktivierung autolytischer Fermente? Nach E. FREUND und G. KAMINER soll eine ätherlösliche, karzinomzerstörende Fettsäure im Krebsgewebe freiwerden. Nach FERNAU und PAULI [7] erfolgt unter der Einwirkung einer durchdringenden Radiumstrahlung eine Denaturierung und schließlich eine Gerinnung von Proteinsubstanzen.

Auf die mit Röntgenbestrahlung von Geschwülsten erzielten Erfolge und Mißerfolge hier einzugehen, muß ich mir versagen. Im Zusammenhange mit den modernen Gedankengängen, welche den Zuckerzerfall in das Zentrum des Krebsproblems drängen, erwähne ich ganz neue Versuche, den Effekt der Bestrahlung durch gleichzeitige Zuckerinjektionen

---

[1] A. EXNER (Klinik Hochenegg, Wien), Wiener klin. Wochenschr. 1904, Bd. 96, S. 181 und Sitzungsber. d Wiener Akad., Math.-naturw. Kl. 1903, Bd 112, III, S. 285.

[2] H. APOLANT, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Bd. 454, S. 1126.

[3] E. L. LONDON, Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig 1911, Akadem. Verlagsanstalt. Siehe dort die **Literatur.**

[4] CZERNY und KAAN, Münchener med. Wochenschr. 1911 I S. 1801.

[5] Vgl. F. BLUMENTHAL, l. c. S. 395—396.

[6] RIEHL, Wiener klin. Wochenschr. 1926. (Öst. Ges. zur Erf. d. Krebskrankh.).

[7] A. FERNAU und W. PAULI, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70.

zu verbessern[1]). Der Erfolg bleibt aber vorderhand abzuwarten. Interessant ist eine neuartige prognostische Verwertung: Die Röntgenbestrahlung von Thorax und Abdomen (mit Ausnahme von Leber und Milz) bewirkt keine vermehrte Harnsäureausscheidung im Harne. Wird aber z. B. ein mediastinaler Tumor bestrahlt, so ist eine Zunahme der Harnsäurezerstörung günstig als Zeichen einer gewebszerstörenden Wirkung der Strahlen. Dagegen berechtigt das Ausbleiben der Harnsäurevermehrung nach Bestrahlung der Geschwulst zu der Annahme, daß die Behandlung erfolglos bleiben werde[2]).

Oberflächenspannung und Wachstum der Tumorzellen.

Zum Schlusse meiner Betrachtungen möchte ich noch auf eine ganz moderne Forschungsrichtung hinweisen, mit der man sich bemüht, dem Krebsprobleme an den Leib zu rücken, nämlich die physikalisch-chemische. Der Physiker TRAUBE und F. BLUMENTHAL[3]) schreiben einer Verminderung der Oberflächenspannung eine besondere Bedeutung für das Wachstumproblem zu. Man hatte gefunden[4]), daß die Teilung von Askariseiern unter Einwirkung oberflächenaktiver, die Oberflächenspannung erniedrigender Stoffe wie Tributyrin mit größerer Schnelligkeit vor sich geht. Wird das Kaninchenohr mit dem gleichfalls oberflächenaktiven ölsauren Natron gepinselt, so kann man schon nach den ersten Pinselungen ein Tiefenwachstum des Epithels beobachten. Nun hat man z. B. im Mageninhalte von Krebskranken eine auffallende Verminderung der Oberflächenspannung bemerkt, welche auf Milchsäure bezogen worden ist. Wir haben ja früher gehört, welche große Rolle diese Säure seit WARBURGS Untersuchungen im Krebsprobleme spielt. Auch ist schon früher beobachtet worden[5]), daß Milchsäureeinspritzung das Wachstum von Mäusetumoren zu begünstigen scheine. — Das alles sind nur höchst unfertige Dinge. Als Anregungen kann man sie sich aber immerhin gefallen lassen.

Sie sehen, daß die Biochemie auf ihre auf dem Gebiete der Tumorforschung erzielten Erfolge mit Befriedigung zurückblicken darf. Feste Richtlinien sind immerhin gewonnen und solide Grundlagen gelegt, auf denen man weiterbauen kann und weiterbauen wird und die uns berechtigen mit schönen Hoffnungen in die Zukunft zu blicken. Ob wir, die wir heute leben, von einer Verwirklichung derselben noch sehr viel zu sehen bekommen dürften, weiß ich freilich nicht. Doch gebe ich mich der frohen Erwartung hin, daß für spätere Generationen einst der Tag kommt, wo die Menschheit sich der Feindesschar der malignen Neoplasmen mit wirksamen Waffen erwehren wird.

Möge es der biochemischen Wissenschaft vergönnt sein, bei der Befreiung der Menschenkinder aus dem Banne von Schmerzen und Qualen werktätig und erfolgreich mitzuwirken!

Ende des ersten Bandes.

Für die Unterstützung beim Lesen der Korrekturen bin ich Herrn Dozenten Dr. Fritz Lieben, für die Registerarbeit Herrn cand. med. Nikolaus Alders zu Danke verpflichtet, der das von meiner Tochter begonnene Register fortgesetzt hat.

---

[1]) E. G. MAYER (Wien. Zentr. Röntgen-Inst. Holzknecht), Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 170.
[2]) J. BORAK, Fortschr. auf d. Gebiete d. Röntgenstrahlen Bd. 31.
[3]) F. BLUMENTHAL, Med. Klinik, 1924, S. 549. Siehe dort die **Literatur.**
[4]) E. BAUER, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 358.
[5]) ROSTOCK, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 1323.